

THESIS

MUNICH

1967 v4

VEREINFACHUNG DER PANKREASDIAGNOSTIK
DURCH STICKSTOFFBESTIMMUNG

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Herfried Vogt
München
1967

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Vereinfachung der Pankreasdiagnostik
durch Stickstoffbestimmung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herfried Vogt
Kirchberg

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.M.M.Forell
Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.G.Bodechtel
Dekan: Prof.Dr.F.Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 13.2.1968

Fotodruck: Mikrokopie GmbH, 8 München 22, Bruderstraße 9

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	1
Methodik	4
Berechnung des Galleanteils im Duodenalsaft	9
Basalsekretion	11
Vergleich d.Enzym-u.Stickstoffausscheidung	14
1.Sekretintest	14
2.Mischreiz	19
3.Cecekintest	22
Diagnostische Auswertung	25
1.Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-Test Pankreasgesunder	25
2.Funktionsteste bei Pankreaskranken ..	31
3.Funktionsteste bei Patienten mit ge- störtem Gallefluß	38
4.Funktionsteste b.Cholezystektomierten	42
Vergleich der Stickstoffwerte mit den Enzy- men in den verschiedenen Reizformen	46
Vergleich der Stickstoffausscheidung mit den einzelnen Enzymwerten	47
Funktionsteste mit Zugabe von Galle	48
Funktionstest am Hundepankreas	50
Diskussion	51
Zusammenfassung	55
Anhang	57
Literaturverzeichnis	59



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINFÜHRUNG

Funktionsprüfungen des Pankreas können auf verschiedene Weise vorgenommen werden. So werden zur klinischen Symptomatologie als indirekte Methoden die Untersuchungen von Stuhl, Harn und Blut auf Produkte der Enzymleistung durchgeführt. Eine direkte Möglichkeit bietet sich durch die Prüfung der Enzym-Bestimmung selbst als Ausdruck der Drüsenfunktion. Eine spezifische Probe auf die exkretorische Sekretionsleistung stellt die fraktionierte Duodenalsondierung dar.

Untersuchte Einhorn noch den Nüchternsaft des Duodenums, so wurden nach und nach verschiedene Stimulantien (Äther, Cholicitrat, Insulin, Olivenöl, Vitamin A, Salzsäure, Prostigmin u.a.) verwendet, um das Pankreas zur Sekretion anzuregen. Chiray, Mercier und Salmon (4) verabreichten erstmals Sekretin als physiologisches Stimulans, Lagerlöf (21), Dreiling (7), Bartelheimer (1) u.a. verfeinerten den Sekretintest weiter und verwendeten dabei eine doppelgängige Sonde zur getrennten Absaugung von Magen- und Duodenalinhalt. Um eine weitere Verbesserung der Ergebnisse zu erreichen, wurde zusätzlich oder allein Cecekin*, welches Pankreozymin und Cholezystokinin enthält, injiziert (12, 13, 41). Hierbei wurde deutlich, daß die Enzymausscheidung der Bauchspeicheldrüse im ursächlichen Zusammenhang mit dem Gehalt des Duodenalsaftes an Galle steht (13, 41).

Bei der Auswertung der Tests erfordern vor allem die Enzymbestimmungen ein aufwendiges Labor. Deshalb hat

diese Arbeit zum Ziel, mittels Stickstoffbestimmung auf der Grundlage des Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-Tests die exkretorische Funktion der Pankreasfunktion beurteilen zu können.

Schon 1902 begannen Babkin (96) und 1903 Glaessner (15) und wenig später Ellinger und Cohn (8) den Gehalt an Eiweiß und Gesamtstickstoff zu bestimmen. Sie erhielten ähnliche Ergebnisse. Der Wert für Gesamteiweiß wird zwischen 120 und 170 mg %, der für Gesamtstickstoff mit 70 - 90 mg % angegeben. Weitere Untersuchungen über den Pankreassaft (32) ergaben folgende Werte: 1,5 % feste Stoffe, $\frac{1}{3}$ davon sind Proteine; bei Reizung des Organs durch den Nervus vagus nimmt der Gehalt an festen Stoffen bis zu 6,5 % zu, $\frac{4}{5}$ hiervon sind Proteine (23). Das besagt, daß der Eiweißgehalt des Pankreassekrets nach Reiz um ein mehrfaches ansteigt, während der übrige Anteil der festen Stoffe nahezu konstant bleibt. Ähnliches konnten auch Kamerov et al. (19) am Hundepankreas zeigen. Sie stellten eine Relation zwischen dem spezifischen Gewicht und dem Gesamtstickstoff des Pankreassaftes fest. Außerdem kamen sie nach Stimulation der Drüse zu der Aussage, daß die Differenz aus Gesamtstickstoff abzüglich 20 mg gleich dem Proteinstickstoff sei.

Neuere Untersuchungen (24, 35) bestätigten, daß auch beim menschlichen Pankreas die Hauptmasse des organischen Bestandteils Proteine sind, die größtenteils Enzyme und ihre Vorstufen darstellen und daß die Proteinkonzentration bei Anwendung ekbolischer Stimulantien ansteigt. Die Gesamtstickstoffwerte

des Nüchternsekretes werden mit 70 mg % (15), 233 mg % (26), bei anderen sogar mit 590 mg % und 1370 mg % (35) angegeben. Die Gesamteiweißwerte schwanken zwischen 130 mg % und 340 mg % (9, 35) im Nüchternsaft und 480 - 530 mg % nach Ätherreiz (2). Der menschliche Pankreassaft wurde teils aus Fisteln, teils durch Duodenalsondierung gewonnen.

Wie einige Autoren beschrieben haben, zeigt die gesunde Bauchspeicheldrüse eine gewisse Basalsekretion und je nach Stimulation einen mehr oder weniger starken Anstieg an Saftmenge, Bikarbonat und Enzymen. Im folgenden soll nun untersucht werden, ob eine Veränderung des Enzymgehalts eine analoge Änderung des Gesamtstickstoffgehaltes des Duodenalsafts mit sich bringt. Außerdem soll festgestellt werden, ob eine weitere Differenzierung bei klinisch manifesten Pankreaserkrankungen, bei Gallenblasengestörten und bei Cholezystektomierten möglich ist.

METHODIK

I. Durchführung der Teste

Die technische Durchführung der Funktionsteste wurde an anderer Stelle (11) ausführlich beschrieben. Sie soll hier nur kurz angegeben werden.

Beim nüchternen Patienten wird die doppelläufige Duodenalsonde unter röntgenologischer Kontrolle ins Duodenum gelegt und Magen- und Duodenalin- halt in Zwanzig-Minuten-Perioden getrennt abgesaugt und zur unmittelbaren Auswertung in eisgekühlten Kolben gesammelt. Die erste Zwanzig-Minuten-Fraktion ergibt den Nüchternwert. Anschließend wird dem Patienten eine Einheit pro Kilogramm Körpergewicht der Hormone Sekretin* oder Cecekin* oder je 1 E/ kg beider Hormone intravenös injiziert. Danach wird der Duodenalin- halt in vier weiteren Zwanzig-Minuten-Fraktionen aufgefangen.

II. Im Duodenalsaft vorgenommene Bestimmungen

1. Messen der Saftmenge
2. Ermittlung der pH-Werte mit pH-Meter
3. Bestimmung der Bikarbonatkonzentration nach Scribner und Caillonette (39)
4. Gesamtbilirubinbestimmung nach Jendrassik (17)
5. Bestimmung der Enzymkonzentrationen
 - a) Amylase nach Schön et al. (37)
 - b) Gesamtproteasen nach Anson und Mirsky in der Modifikation nach Rick (33)

* Sekretin und Cecekin Firma Vitrum, Stockholm

c) Trypsin

- c/1) Nach Nachlass und Seligman, modifiziert nach Bratton, Marshall und Schön et al. mit dem für Trypsin spezifischen Substrat BANA = N-Benzoyl-DL-Arginin-beta-Naphthylamid hydrochl. (28, 3, 38)
- c/2) Bei neueren Untersuchungen wurde die Trypsinbestimmung nach Roman et al. (34) durchgeführt mit dem Substrat BAPA = Denzoyl-DL-Arginin-p-nitro-anilid-hydrochl.

6. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl (16)

Die ermittelten Enzymkonzentrationen beziehen sich auf die von den Enzymen pro Zeiteinheit und Temperatur abgebauten Substratmengen und sind für

Amylase : Gramm Maltose/ ml

Proteasen: Gamma abgebautes Rinderhaemoglobinsubstrat

Trypsin : a) Gamma Beta - Naphthylamin/ ml (BANA)

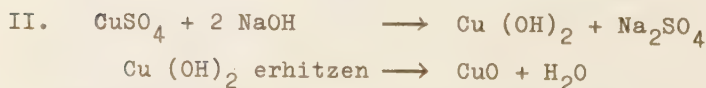
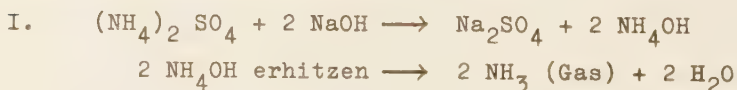
b) Gamma p - nitro - anilid/ ml (BAPA)

Die Endwerte des Tests wurden auf folgende Weise ermittelt:

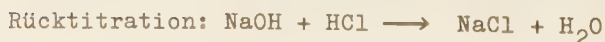
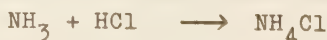
Der Endwert der Saftmenge wurde aus der Summe der Einzelsaftmengen der ersten vier Fraktionen nach Hormongabe berechnet. Die Gesamtwerte der Enzyme und des Stickstoffs ergaben sich, indem die Konzentrationen der Einzelfraktionen nach dem Reiz mit der jeweiligen Saftmenge multipliziert wurden. Die Gesamtmengen der vierzig-, sechzig- und achtzig-Minutenwerte ergaben sich durch die Addition der jeweiligen Fraktionen.

III. Bestimmung des Stickstoffs nach Kjeldahl

Zur Stickstoffbestimmung wurde die Methode nach Kjeldahl gewählt, da sie für wässrige Lösungen von Verbindungen mit relativ niedrigem Stickstoffgehalt und zur Serienbestimmung geeignet ist (17). Ursprünglich verfolgte Kjeldahl damit den Weg des Protein- stoffwechsels im Getreidekorn. Im Laufe der Zeit wurden mehrere Modifikationen angegeben, um die Anwendungsmöglichkeiten zu erweitern (17, 27). Erfasst werden alle Stickstoffverbindungen die als Abkömmlinge des Ammoniaks angesehen werden können. Aus den Ammoniakderivaten entsteht NH_3 , aus Nitro- und Nitrogruppen NO_2 . In biologischen Materialien kommen praktisch nur Stickstoffverbindungen vor, die Derivate des Ammoniaks darstellen. NH_3 verbindet sich mit zugegebener konzentrierter Schwefelsäure zu Ammoniumsulfat. Diese Oxydation wird durch Kaliumsulfat zur Erhöhung des Siedepunktes und durch Kupfersulfat als Katalysator beschleunigt. Bei der Destillation läuft nach Zugabe von konzentrierter Natronlauge folgende Reaktion ab:



In der vorgelegten Salzsäure wird Ammoniak gebunden:



Ausführung:

Auf die Bestimmungsmethode soll hier nur in kurzen Zügen eingegangen werden.

Aus den in Reagenzgläser gefüllten Proben des Duodenalsafts werden, nachdem sich eventuelle Beimischungen abgesetzt haben, vom obersten Teil 0,2 ml jeder Probe in Veraschungskölbchen pipetiert. Dazu werden 2 ccm konzentrierte Schwefelsäure und eine Spatelspitze Kaliumsulfat-Kupfersulfatgemisch gegeben. Beim Veraschen ist auf ein anfangs übermäßiges Schäumen oder Spritzen des Inhalts durch Bewegen des Kölbchens bzw. kleiner stellen der Flamme zu achten, um einen Substanzverlust zu vermeiden. Die Veraschung ist vollständig, wenn die Lösung auch nach Abkühlung völlig klar bleibt.

Die Substanz wird mit destilliertem Wasser aus dem Kölbchen in den Destillationsapparat gespült. In den Trichter des Gerätes füllt man 10 ccm konzentrierte Natronlauge. Diese läßt man zum Destillationsgemisch zufließen, nachdem die Vorlage mit genau 5 bzw. 10 ccm n/70 Salzsäure und 2 Tropfen Indikator und etwa 50 ccm destilliertem Wasser unter den Kühler gesetzt worden ist, so daß er eben in die Säure eintaucht. Ein gleichmäßig durchfließender Dampfstrom befördert das Ammoniak aus dem Destillationskolben in die Vorlage, wo es durch Salzsäure gebunden wird. Nach acht Minuten Destillationsdauer wird die Vorlage für 2 Minuten gesenkt, um auch das Kondensat aus dem unteren Teil des Kühlers abtropfen zu lassen. Nun kann die Vorlage mit n/70 Natronlauge zurücktitriert werden bis zum Umschlagspunkt des Indikators.

Berechnung des Stickstoffanteils

Die Differenz zwischen vorgelegter und zurück titrierter Säure (nach Umrechnung auf genaue Normalitäten) ist durch Ammoniak verbraucht. 1 ccm verbrauchter n/70 Salzsäure entspricht 0,2 mg Stickstoff bei einem Ansatz von 1 ccm Substanz. Da der Gehalt an Stickstoff allgemein in mg % angegeben wird, multipliziert man die in ccm erhaltene Säuremenge bei vorgegebener Substanz von 1 ccm mit 20, bei der von 0,2 ccm mit 100 (der Ansatz von 0,2 ccm ist wegen kürzerer Veraschungsdauer günstiger). Das Produkt ergibt die Stickstoffkonzentration in mg %. Diese wird zur Berechnung des Gesamtgehalts mit der Saftmenge der Probe multipliziert und durch 100 dividiert.

Beispiel: Ansatz der Substanz	0,20 ccm
Vorlage	5,00 ccm
Rücktitriert	4,20 ccm
gebundene Säure	0,80 ccm
entspr.e.Konzentration von	80,0 mg % N
bei e.Saftmenge von 50 ml:	40,0 mg N

Fehlerbreite der Methode

Bei sechs verschiedenen Proben wurden je sechs Doppelbestimmungen durchgeführt. Außerdem wurden bei drei verschiedenen Proben Verdünnungsreihen bestimmt. Daraus errechnete sich eine Fehlerbreite der Methode von 4,2 %.

Berechnung des Galleanteils im Duodenalsaft

Da der Duodenalsaft im wesentlichen aus Pankreassekret und Galle besteht, muß bei der Bestimmung des Gesamtstickstoffs der Anteil der letzteren berücksichtigt werden. Als Indikator für den Gallegehalt wurde Bilirubin gewählt, welches nach van den Bergh ein Maß für die Gallebeimengung darstellt.

Polonovski und Bourillon (31) und andere Autoren (35) geben für die Blasengalle 140 mg % bzw. bis zu 1000 mg % Bilirubin an, während für die Lebergalle Werte zwischen 30 und 60 mg % bzw. 20 - 200 mg % ermittelt wurden. Sobotka (40) stellte in menschlicher Fistelgalle eine Bilirubinkonzentration von 2 - 70 mg % fest. Der Gesamtstickstoffgehalt der Blasengalle wird mit 490 mg %, der der Lebergalle mit 70 - 90 mg % angegeben (35).

Um nun eine Relation zwischen Bilirubin und Stickstoffgehalt der Galle ermitteln zu können, wurde in 14 Fällen interoperativ entnommener Blasengalle möglichst rasch die Bilirubinkonzentration nach der oben angegebenen Methode, anschließend der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Die Mittelwerte aus beiden Untersuchungen ergeben eine Kurve, welche ermöglicht, mittels der Bilirubinkonzentrationen die entsprechenden Stickstoffwerte abzulesen. Da die Galle im Duodenum verdünnt wird, erreichen die Bilirubinkonzentrationen in den Spitzenwerten der Einzelfraktionen im allgemeinen bis 30 mg %, nur selten 50 mg % und mehr. Deshalb kann zur Vereinfachung in diesen niedrigen Konzentrationsbereichen mg % Bilirubin

gleich mg % Stickstoff gesetzt werden. Die Eichkurve weicht von dem Verhältnis 1:1 nur geringfügig ab.

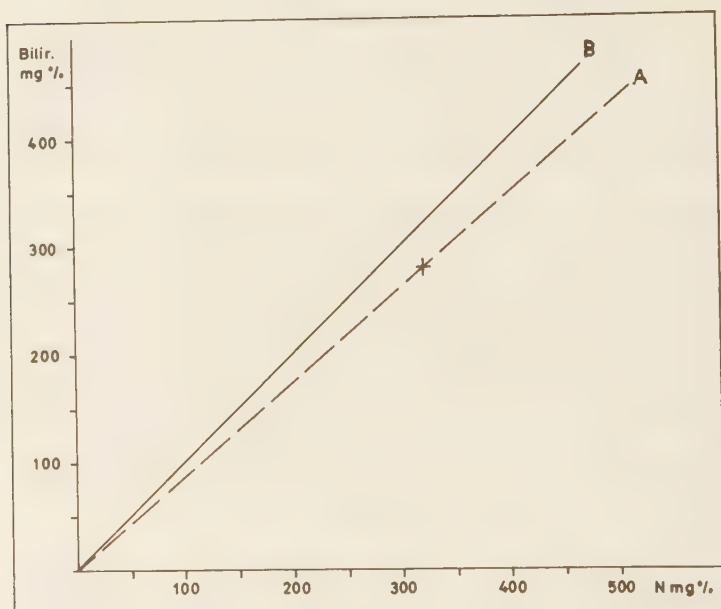


Abb. I Verhältnis der Konzentrationen von Bilirubin und Stickstoff der Blasengalle. A = errechnete, B = vereinfachte Kurve

	Bilirubin mg %	Stickstoff mg %
$\bar{x}$	280,4	322,4
s	173,7	100,6
Vc	61,9	31,2

Tab. 1 Mittelwerte, Standardabweichungen der Bilirubin- und Stickstoffkonzentrationen der Blasengalle.

Der mittels der Bilirubinkonzentration auf der Kurve abgelesene Stickstoffwert wird von der Gesamtstickstoffkonzentration subtrahiert. Der Rest stellt weitgehend die Stickstoffkonzentration des Pankreassekrets dar. Der Darmsaft wird vernachlässigt.

Ermittlung des Stickstoffgehaltes der Basalsekretion

Am nüchternen Patienten wurde zunächst das Sekretgemisch aus Magen-, Darm-, Pankreassaft und Galle abgesaugt, welches sich im Darmlumen bis zum Testbeginn angesammelt hatte. Nun wurden die Saftproben von jeweils zwanzig Minuten gesammelt. So war gewährleistet, Pankreassekret zu erhalten, das von der Bauchspeicheldrüse ohne Stimulation abgegeben wurde. Es bleiben allerdings unvermeidbare Unsicherheitsfaktoren bestehen, z.B. die mechanische Reizung der Darmwand durch die Sonde, eine Stimulierung des Pankreasflusses durch unvollständig abgesaugte Magensäure, der Reiz durch eventuell spontan ausgelösten Gallefluß. Auf diese Weise konnten unterschiedliche Saftproben gewonnen werden und zwar sowohl beim Vergleich von mehreren zwanzig-Minuten-Nüchternproben desselben Patienten als auch bei der Gegenüberstellung von Proben verschiedener Patienten.

Bei der Untersuchung von 96 Einzelproben, die bei 63 Testpersonen durchgeführt wurden, ergab sich ein buntes Bild hinsichtlich Sekretmenge, Aciditätsgrad und Bilirubingehalt. Wie bei der Untersuchung der Enzyme (36) läßt sich auch im Gehalt an Gesamtstickstoff keine Einheitlichkeit feststellen, die auf eine gleichmäßige

Nüchternleistung der Bauchspeicheldrüse schließen ließe. Um einen Basalwert zu erhalten, auf den sich die Ergebnisse der Funktionsteste beziehen lassen, wurde trotz der Schwankungen der Einzelwerte ein Mittelwert aus den verwerteten Proben gebildet. Dabei wurden nur Proben mit einem pH-Wert über 6,5 gewählt, um möglichst weitgehend eine Veränderung durch Magensaftzufluß auszuschließen. Säfte von Anaciden wurden nicht verwendet. Auch bei den Funktionstesten sind die Werte anacider und subacider Patienten unsicher. Für Cholezystektomierte wurde ein eigener Basalwert ermittelt.

Außerdem wurden die Variationskoeffizienten errechnet, welche die Standardabweichung in Prozent des arithmetischen Mittels angeben. Mit Hilfe dieser Angaben läßt sich die Variabilität der Einzelwerte feststellen.

Zur Berechnung wurden folgende Formeln verwendet:

$$s^2 = \frac{1}{N-1} \left(S(x^2) - \frac{(Sx)^2}{N} \right)$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$Vc = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

Erklärung der Symbole:

s = Standardabweichung

N = Gesamtzahl der Bestimmungen

S = Summe

x = Einzelwerte

$\bar{x}$ = Mittelwerte

$S(x^2)$ = Summe der Quadrate der Einzelwerte

$(Sx)^2$ = Quadrat der Summe der Einzelwerte

Vc = Variationskoeffizient

Auf diese Weise erhielten wir für die hier 96 verwendeten Nüchternfraktionen die in Tabelle 2 zusammengestellten Basalwerte.

	N	$\bar{x}$		N	$\bar{x}$	s	Vc
Saft (ml/20 Min.)	96	19	Stickstoff Gesamt (mg)	96	13,8	7,4	53,7
pH	96	7,0	Stickstoff Konz. (mg %)	96	88,9	38,1	40,0

Tab. 2 Basalsekretion aus 96 Nüchternfraktionen errechnet.

Vergleich der Enzym- und Stickstoffausscheidung

1. Der Sekretintest

Aus der Darstellung der Schwankungsbreite und den möglichen Unsicherheitsfaktoren der Nüchternsekretion geht hervor, daß diese zur Beurteilung der Pankreasfunktion nicht geeignet ist. So wurde von vielen (10, 12, 30, 36) der Sekretintest beschrieben, bei dem die Bauchspeicheldrüse durch Gabe von einer Einheit Sekretin pro kg Körpergewicht i.v. gereizt wird.

Im folgenden soll geprüft werden, ob sich der Gesamtstickstoffgehalt der einzelnen Fraktionen des Duodenalsafts analog der Enzymausscheidung verändert, ob also eine durch Stimulation provozierte Enzymausschüttung auch durch eine Veränderung des Gesamtstickstoffs meßbar ist. Auf diese Weise kann gleichzeitig die Frage geklärt werden, ob durch den Reiz eine tatsächliche Substanzvermehrung oder nur eine Aktivierung der Enzyme zustande kommt.

Zur Ermittlung der Normalwerte der Stickstoffgesamtausscheidung wurden die Teste 37 Pankreasgesunder ausgewertet, deren Enzymwerte normal waren. Nach i.v. Injektion von einer Einheit Sekretin pro kg Körpergewicht wurden 4 Zwanzig-Minuten-Fractionen gesammelt und nach den oben angegebenen Methoden die Bestimmungen durchgeführt.

Abbildung II zeigt den Sekretionsablauf der Saftmenge und der Enzym- und Stickstoffgesamtausscheidung. Bei der graphischen Darstellung wurde der in Tabelle 2 angegebene Basalwert als Ausgangspunkt verwendet.

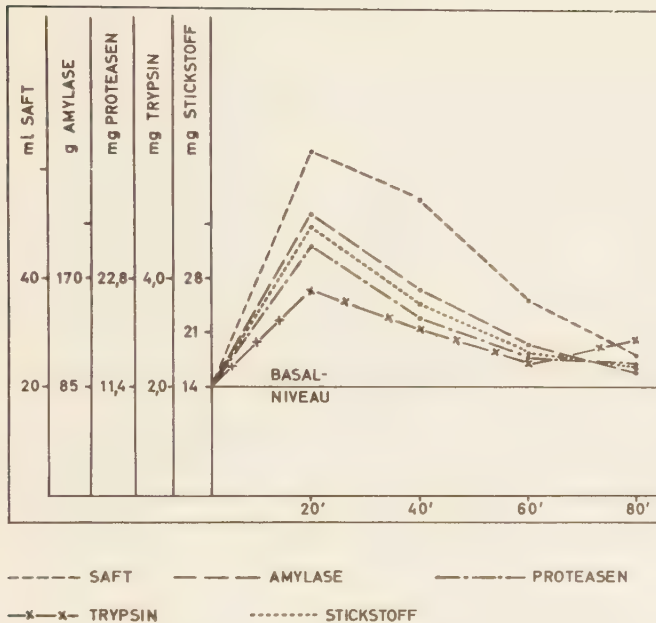


Abb. II Enzym- und Stickstoffgesamtausscheidung nach Sekretinreiz.

Fraktion	I	II	III	IV	Basalwerte
Softmenge ml	64	55	36	26	19
Amylase (g*)	217	168	123	100	85,4
Trypsin (mg*)	3,89	3,11	2,62	2,87	1,98
Proteasen (mg*)	26,8	19,6	16,4	15,3	11,36
Stickstoff mg	34,0	23,7	20,2	17,0	13,8
Bilirubin (mg*)	1,55	1,40	1,45	1,8	1,76

Tab. 3 Mittelwerte der Gesamtausscheidung der 20-Minuten-Fractionen nach Sekretinreiz bei Pankreas- gesunden.

* siehe Methodik

Die Gesamtausscheidung der Enzyme erreicht in den ersten zwanzig Minuten einen Gipfel und fällt in der zweiten Fraktion ab und nähert sich nach achtzig Minuten wieder dem Basalniveau. Wie die Enzyme so zeigt auch die Stickstoffkurve einen Anstieg auf das doppelte bis dreifache des Basalniveaus und kehrt allmählich wieder zu diesem zurück. Die Werte für die Saftmenge liegen beim Sekretintest vergleichsweise hoch. Siehe Tabelle 3.

Ein Vergleich der Gesamtwerte, die durch Summation der Proben innerhalb von 20, 40, 60 und 80 Minuten erhalten werden, kann der Zuwachs an Enzymen bzw. Stickstoffgesamtmengen deutlich gemacht werden. Beide Kollektive, Enzyme wie Stickstoff, zeigen eine fast parallel verlaufende Zunahme ihrer Werte. Die Mengenangaben befinden sich in Tabelle 4. Abbildung III soll den gleichförmigen Anstieg der Gesamtmengen veranschaulichen, wobei der Basalwert gleich 100 Prozent gesetzt wird.

Auch die Variationskoeffizienten zeigen ein gleichsinniges Verhalten, d.h. sie nehmen in den Einzelfraktionen mit zunehmender Zeitdauer zu, verbessern sich aber bei Addition der Fraktionen.

Es kann also festgestellt werden, daß beim Sekretintest die Gesamtstickstoffwerte mit den Ergebnissen der Enzymbestimmung durchaus vergleichbar sind.

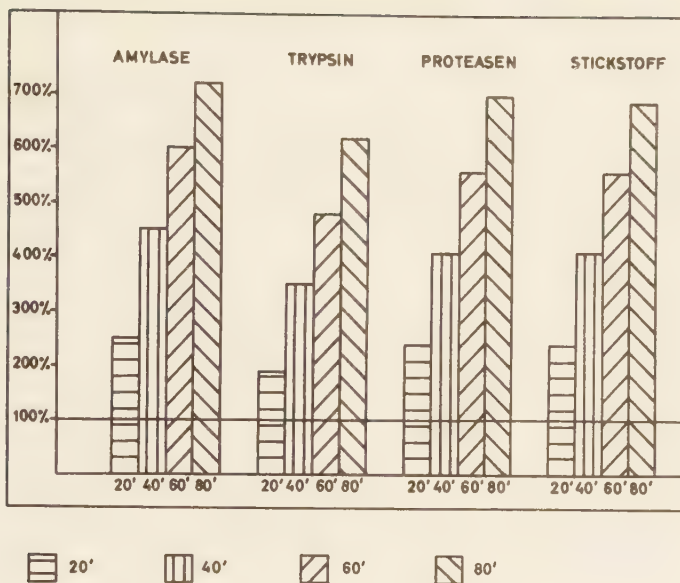


Abb. III Vergleich des Anstiegs der Enzym- und Stickstoffgesamtausscheidung in 20, 40, 60 und 80 Minuten nach Sekretinreiz.

	20'	40'	60'	80'
Saftmenge ml	64	119	155	182
Amylase (g*)	217	387	510	611
Trypsin (mg*)	3,89	7,14	9,76	12,31
Proteasen (mg*)	26,8	46,4	62,8	78,3
Stickstoff mg	34,0	57,7	78,6	95,4

Tab. 4 Mittelwerte der Gesamtausscheidung in 20, 40, 60 und 80 Minuten nach Sekretinreiz.

* siehe Methodik

Von anderen Autoren (10, 41) wurde bereits beschrieben, daß die Sekretinstimulation lediglich eine Ausschwemmung der in den Pankreasgängen vorhandenen Enzyme bewirkt und somit nur geringe Werte erreicht.

Ein häufig beobachteter echter Enzymanstieg geht immer mit erhöhten Bilirubinwerten einher. Diese Feststellung läßt sich auch an den Stickstoffwerten zeigen. Greifen wir aus einer Sekretintestserie 8 Fälle mit hohen Bilirubinwerten heraus und vergleichen diese mit 8 Testen von geringem Bilirubingehalt, so finden wir einen eindrucksvollen Unterschied der Stickstoffwerte.

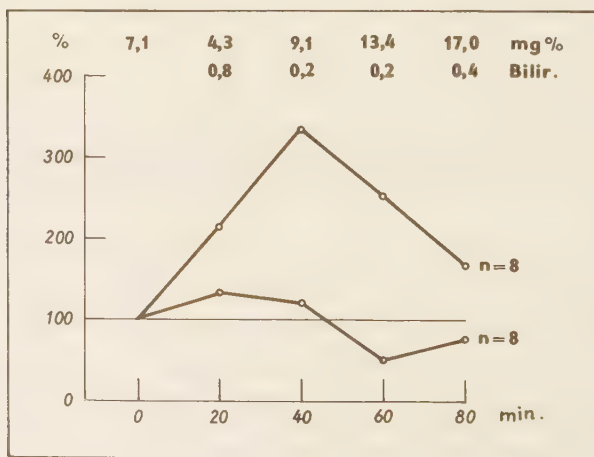


Abb. IV Vergleich der Stickstoffwerte bei Sekretintesten mit hohem (obere Kurve) und niedrigem (untere Kurve) Gallegehalt. 100 % entspricht der Basalsekretion.

2. Der Mischreiz

Die Untersuchungen mittels des Sekretintests zeigen, daß durch dieses Hormon in erster Linie die Saftmenge und das Bikarbonat im Duodenum erscheinen und lediglich die bereits im Lumen der Acini vorrätigen Enzyme ausgeschwemmt werden bzw. ein Enzymreiz durch zufällige Galleausschüttung zustande kommt. Eine Aussage über die ekbolische Leistung des Pankreas im Hinblick auf die Enzymproduktion kann also nur begrenzt gemacht werden (10, 30, 36).

Um die Bauchspeicheldrüse zu größerer Leistung zu provozieren, muß ein starker ekbolischer Reiz gesetzt werden. Cecekin, welches in hochgereinigter kristalliner Form zur Verfügung steht und aus Pankreozymin und Cholezystokinin besteht, stellt ein solches Präparat dar. Da Cecekin die Förderung eines sehr konzentrierten, viskösen Sekretes bewirkt aber nur geringe Saftmengen gemessen werden können, muß angenommen werden, daß ein Teil der Enzyme in den Ausführungsgängen liegen bleibt (36). Deshalb ging man dazu über, den ekbolischen mit dem hydrokinetischen Reiz zu koppeln. Sekretin und Cecekin wurden unmittelbar hintereinander injiziert. Die Folge war eine erhöhte Saft- und Enzymausschüttung. Zusätzlich konnte ein vermehrter Galleanteil im Duodenalsaft festgestellt werden, der weitgehend der Cholezystokininwirkung zugeschrieben werden muß.

Auch bei dieser Testart wurden neben den Enzymen die Stickstoffwerte bestimmt. Der Verlauf der Saft- und Enzymsekretion sowie der Gesamtstickstoffwert sind in Abbildung V und Tabelle 5 dargestellt.

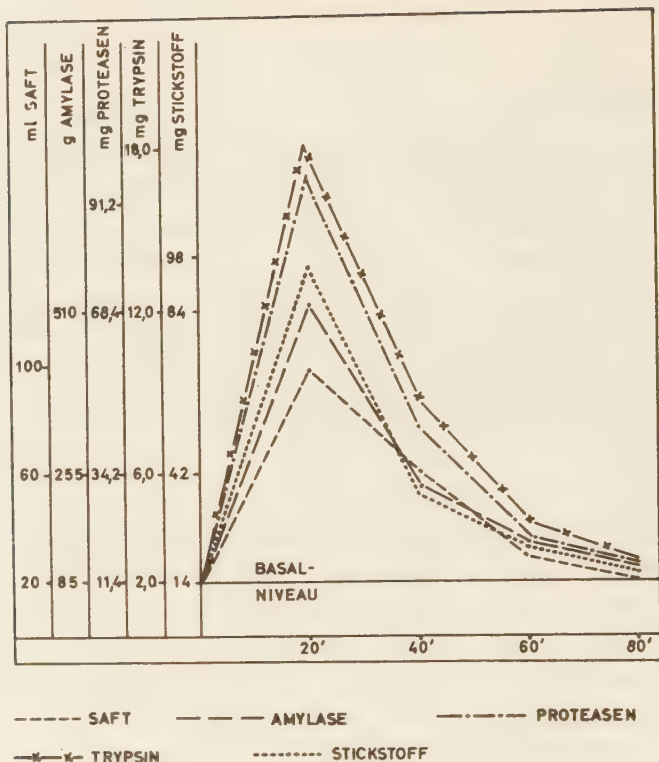


Abb. V Enzym-, Saft- und Stickstoffgesamtausscheidung nach Mischreiz (je 1 E/ kg Sekretin + Cecekin i.v.).

Fractionen	I	II	III	IV
Saftmenge ml	96	60	30	20
Amylase (g*)	522	245	135	95
Trypsin (mg*)	18,5	8,7	4,3	2,5
Proteasen (mg*)	97,3	43,8	21,8	14,2
Stickstoff mg	92,3	35,8	20,4	14,5
Bilirubin (mg*)	29,6	7,3	3,0	1,2

Tab. 5 Mittelwerte der Gesamtausscheidung der Einzel-fractionen nach Mischreiz bei Pankreasgesunden.

* siehe Methodik

Werte in Minuten	20'	40'	60'	80'
Saftmenge ml	96	156	186	206
Amylase (g*)	522	767	893	995
Trypsin (mg*)	18,5	27,2	31,5	34,0
Proteasen (mg*)	97,3	141,1	162,9	177,1
Stickstoff mg	92,3	126	145,8	158,4

Tab. 6 Mittelwerte der Gesamtausscheidung in 20, 40, 60 und 80 Minuten nach Mischreiz.

Bei dem bei 32 Pankreasgesunden durchgeführten Sekretin/ Cecekintest fällt als Zeichen erheblicher Stimulation in den ersten zwanzig Minuten ein hoher Gipfel auf. Im weiteren Verlauf sinkt die Sekretion stark ab, bleibt aber noch um ein mehrfaches über dem Basalniveau, dem sie sich nach 60 bis 80 Minuten schließlich nähert.

Die sehr viel höheren Werte nach Sekretin-Cecekin-Reiz sind auf den um ein vielfaches erhöhten Gallegehalt des Duodenums zurückzuführen (13, 41). Ein Vergleich der Stickstoffwerte zwischen Säften mit reichlichem und geringem Gallegehalt soll im Kapitel "Teste bei Patienten mit gestörter Gallefunktion" gebracht werden.

Durch Addition der einzelnen Fraktionen lassen sich die Gesamtwerte in der Testdauer bis zu achtzig Minuten untersuchen. Es zeigt sich, daß die Stickstoffwerte denen der Amylase gegenüber völlig analog verhalten. Trypsin und die Proteasen liegen prozentual

* siehe Methodik

zwar höher über dem Basalwert, bieten aber denselben stufenförmigen Anstieg und ein ähnliches Verhältnis zwischen Anfangs- und Endwerten. Siehe Tabelle 6.

3. Der Cecekintest

Die intravenöse Injektion von Cecekin fördert ein Sekret, das in konzentrierter Form Enzyme und Bilirubin, dagegen nur relativ wenig Saftmenge und Bikarbonat enthält.

Der Sekretionsablauf der Enzymgesamtausscheidung ist gekennzeichnet durch einen hohen Gipfel in den ersten zwanzig Minuten, der jedoch die Höhe nach Mischreiz nicht erreicht. In der zweiten Fraktion erfolgt ein rascher Abfall und schließlich frühzeitig eine Rückkehr zur Basalsekretion. Aus technischen Gründen wurden von den Enzymen nur Amylase und Trypsin (BAPA) bestimmt. Siehe Abbildung VI und Tabelle 7.

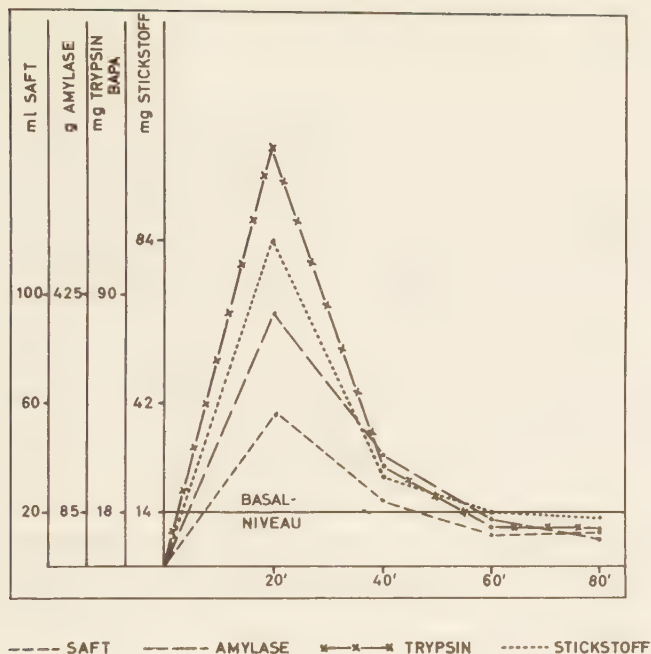


Abb. VI Enzym-, Saft- und Stickstoffgesamtauscheidung nach Cecekinreiz.

Fraktionen	I	II	III	IV
Saftmenge ml	54	24	12	12
Amylase (g*)	395	131	75	42
Trypsin (BAPA*) (mg*)	140,8	34,1	15,1	11,7
Stickstoff mg	85,3	24,4	14,4	12,4
Bilirubin (mg*)	29,2	8,6	2,0	0,8

Tab. 7 Mittelwerte der Gesamtausscheidung der Einzel-
fraktionen nach Cecekinreiz bei Pankreasge-
sunden in 20-Minuten-Fraktionen.

* siehe Methodik

Werte in Minuten	20'	40'	60'	80'
Saftmenge ml	54	78	90	102
Amylase (g*)	395	526	601	643
Trypsin (BAPA*) (mg*)	140,8	174,9	190,0	201,7
Stickstoff mg	35,3	109,5	124,1	131,7

Tab. 8 Mittelwerte der Gesamtausscheidung in 20, 40, 60 und 80 Minuten nach Cecekinreiz.

Die Summation der Fraktionen soll wiederum den gleichsinnigen Anstieg von Enzymen und Stickstoff verdeutlichen, wie Tabelle 8 zeigt.

Nach Vergleich der drei verschiedenen hormonellen Testformen, die oben beschrieben wurden, kann festgestellt werden, daß die Stickstoffbestimmung durchaus den Enzymwerten parallel verläuft. Ein schwaches Stimulans führt zu einer geringen Stickstoffausscheidung, ein starker Reiz bringt hohen Stickstoffgehalt mit sich. Sein Kurvenlauf zeigt eine gewisse Mittelstellung zwischen dem der einzelnen Enzyme.

Die Stickstoffbestimmungen bei Pankreaskranken verlaufen den Enzymkurven ebenso parallel wie diejenigen der oben dargestellten Pankreasgesunden, wie im folgenden gezeigt werden soll.

* siehe Methodik

Diagnostische Auswertung

Nach dem Vergleich der Enzym- und Stickstoffgesamtausscheidung soll nun die diagnostische Bedeutung der Stickstoffbestimmung im Duodenalsaft näher untersucht werden.

Für den Stickstoff betrachten wir hauptsächlich die Gesamtausscheidung, d.h. die tatsächliche ausgeschiedene Menge, das Produkt aus Konzentration und Saftmenge. Die für die graphische Darstellung als Basis dienenden Nüchternwerte finden sich in Tabelle 2.

1. Die Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-teste Pankreasgesunder

Bei 35 Gesunden, bei denen sich anamnestisch und klinisch eine Pankreaserkrankung nicht nachweisen ließ, wurden 37 Sekretinteste durchgeführt. In gleicher Weise wurden 32 Tests mit Sekretin-Cecekinreiz und 16 Cecekinteste an eben so vielen gesunden Personen vorgenommen. Von 2 hintereinander durchgeführten Cecekintesten wurde jeweils nur der erste zur Auswertung herangezogen.

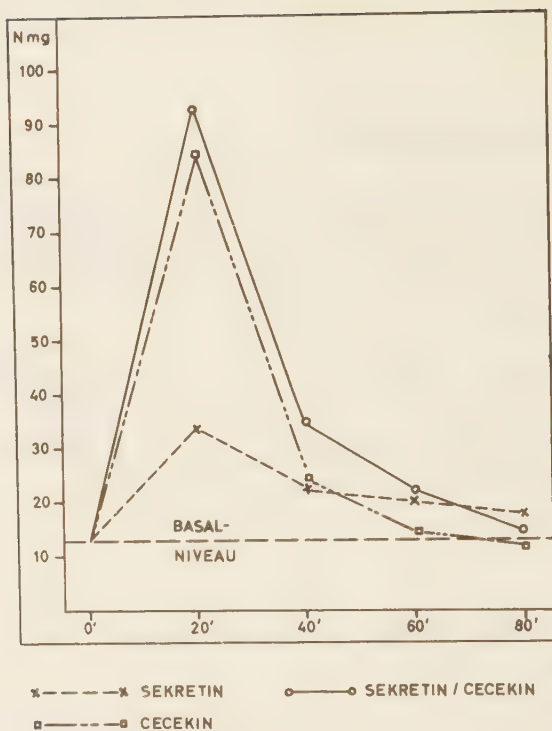


Abb. VII Vergleich der Normalwerte der Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-Teste.

Wie aus Abbildung VII hervorgeht, bewirkt der Mischreiz einen hohen initialen Anstieg der Sekretionskurve auf 540 % des Basalwertes (ausgehend vom Basalwert gleich 100 %). Nach 40 Minuten erreicht sie die Höhe des Sekretin- und Cecekin-Peaks und kehrt schließlich

nach 80 Minuten zum Nüchternwert zurück. Einen ähnlichen Verlauf zeigt die Kurve nach Cecekinreiz. Sie erreicht 520 % des Ausgangswerte, erschöpft sich aber frühzeitiger als die Sekretin-Cecekin-kurve und erreicht nach 60 Minuten Testdauer das Basalniveau. Die geringe hydrokinetische Wirkung des Cecekins dürfte die völlige Ausschwemmung der Enzyme verhindern. Die Normalwerte der 3 Testformen sind aus Tabelle 9 zu ersehen.

	Sekretin			Sekretin-Cecekin			Cecekin		
	$\bar{x}$	s	Vc	$\bar{x}$	s	Vc	$\bar{x}$	s	Vc
I	34,0	11,5	33,8	92,3	17,2	18,6	85,3	21,7	25,4
II	23,7	15,1	63,7	35,8	9,8	24,6	24,4	11,2	45,9
III	20,2	11,9	58,9	20,4	11,0	46,1	14,6	10,2	70,8
IV	17,0	12,2	71,9	14,5	10,6	73,1	12,4	7,9	63,7

Tab. 9 Mittelwerte der Stickstoffgesamtausscheidung mit Angabe der 1 Sigmawerte und der Variationskoeffizienten nach S-, S/C-, C-Reiz.

Mit zunehmender Reizdauer vergrößert sich der Variationskoeffizient erheblich. Auf der Suche nach Möglichkeiten, die Aussagekraft der verschiedenen Testformen zu verbessern, wurden die Endwerte der Gesamtausscheidung in 20, 40, 60 und 80 Minuten ermittelt und auch davon die Variationskoeffizienten errechnet. Diese verringern sich hierbei wesentlich, wie aus Tabelle 10 zu ersehen ist.

	Sekretin			Sekretin-Cecekin			Cecekin		
	$\bar{x}$	s	Vc	$\bar{x}$	s	Vc	$\bar{x}$	s	Vc
20'	34,0	11,5	33,8	92,3	17,2	18,6	85,3	21,7	25,4
40'	57,7	23,5	40,7	126,6	18,6	14,7	109,7	21,5	19,5
60'	78,6	28,7	36,5	145,8	25,1	17,2	124,1	29,0	23,4
80'	95,4	37,2	38,9	158,4	30,5	19,2	131,7	32,0	24,3

Tab. 10 Mittelwerte der Stickstoffgesamtausscheidung in 20, 40, 60 und 80 Minuten nach S-, S/C-, C-Reiz mit Angaben der 1 Sigmawerte und der Variationskoeffizienten.

Das bedeutet, daß zu diagnostischen Aussagezwecken die Betrachtung der Einzelfraktionen weniger geeignet ist, als die Beurteilung der addierten Gesamtmengen in größeren Zeiteinheiten.

Dabei ist zu beobachten, daß die initale Ausschüttung innerhalb der ersten 20 Minuten nach Reiz eine relativ konstante Größe darstellt, die vom Gallegehalt abhängig ist (13) und schon eine gewisse Aussage ermöglicht. Eine weitere Verbesserung erfahren die Ergebnisse nach 40 Minuten Testdauer; nach 60 Minuten ist keine Steigerung sichtbar.

Die größere Variationsbreite beim Sekretintest ist auf die geringere Stimulationsgröße zurückzuführen, welche nicht steuerbaren Einflüssen, besonders der möglichen Enzymprovokation durch spontanen Gallefluß mehr Raum läßt.

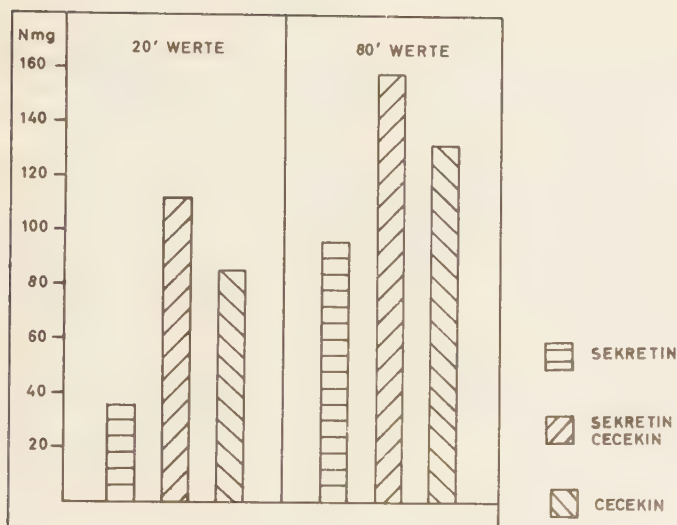


Abb. VIII Vergleich der 20 und 80 Minutenmittelwerte nach Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekinreiz.

Ein Gipfelvergleich der Sekretionskurven von Sekretin-, Sekretin-Cecekin und Cecekinreiz beweist die unterschiedliche Stimulation des Pankreas nach Injektion der verschiedenen Hormone. Die Gesamtwerte nach 80 Minuten unterscheiden sich in geringerem Maße. Die Werte liegen nach Sekretin-Cecekin bzw. Cecekinreiz aber immer noch um 70 % bzw. 35 % über denen des Sekretinreizes. Siehe Abbildung VIII.

Zur Frage einer eventuellen Testverkürzung läßt sich feststellen, daß in 40 Minuten nach Sekretinreiz

etwa 60 % in 60 Minuten bereits 80 % der 80-Minuten-gesamtproduktion erreicht wird. Siehe Abbildung IX.

Nach Sekretin-Cecekinreiz werden bereits in den ersten 20 Minuten 58 %, in 40 Minuten 80 % und in 60 Minuten 92 % der 80-Minuten-Gesamtausscheidung erreicht. Ähnlich verhalten sich die Werte beim Cecekinintest. Daraus ergibt sich, daß eine Verkürzung des Tests auf 60 Minuten durchaus aussagefähige Ergebnisse liefert. Dies gilt besonders für die Cecekin- und Sekretin-Cecekinteste, welche dem Sekretintest auf Grund der konstanteren Ergebnisse und stärkeren Reizqualität vorzuziehen sind.

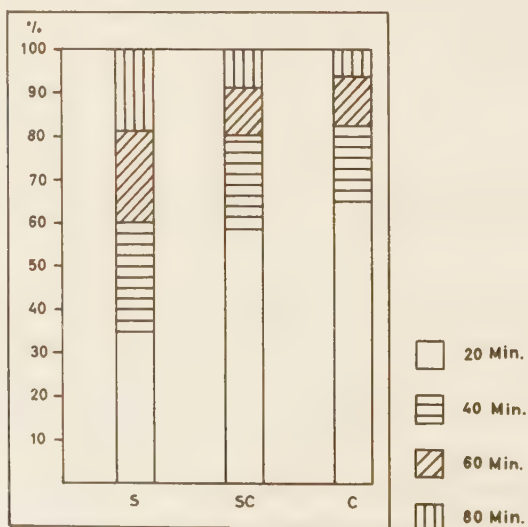


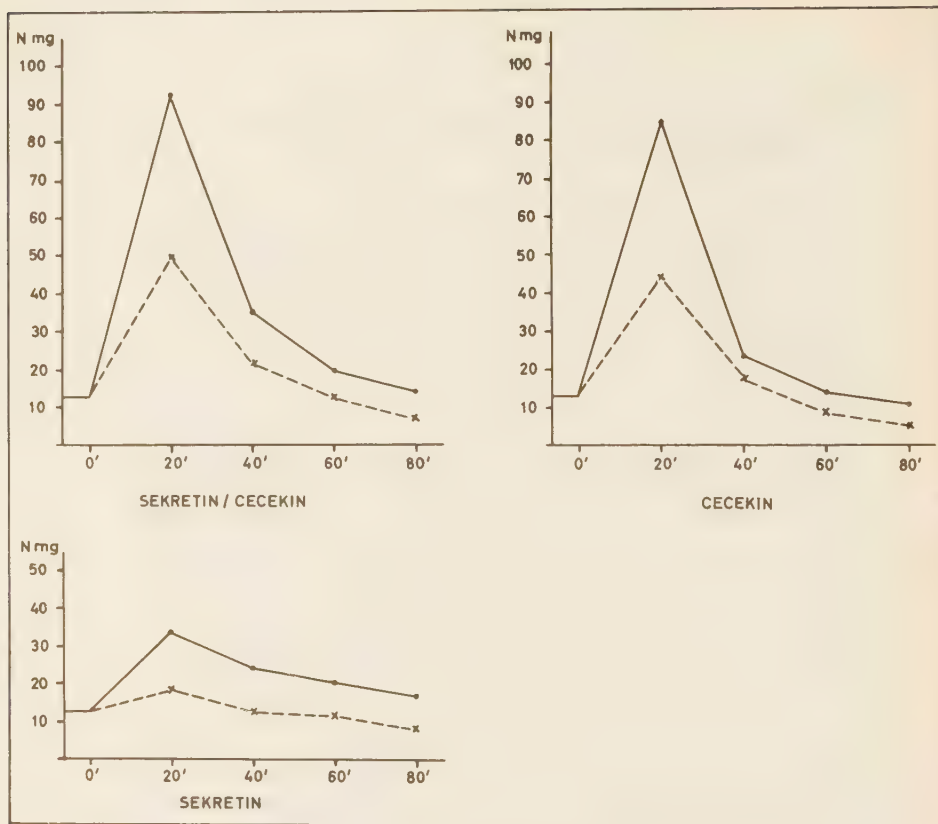
Abb. IX Vergleich der Stickstoffausscheidungen in den einzelnen Fraktionen. Der 80 Minutenwert ist gleich 100 % gesetzt.

2. Funktionsteste bei Patienten mit manifester Pankreaserkrankung

Die Frage, inwieweit bei Erkrankung der Bauchspeicheldrüse die quantitative und qualitative Sekretionsleistung und der Sekretionsmechanismus gestört ist, wurde schon verschiedentlich untersucht (10, 30, 36, 41).

Es handelt sich um Patienten mit verschiedenartigen Symptomen, die auf eine Schädigung des Pankreas hinweisen. Klinisch fanden sich teils kolikartige oder bleibende Schmerzen im Ober- und Mittelbauch, oft nach links hinten ausstrahlend, teils Druckschmerz oder palpable Resistenz, teils Durchfälle, selten Teerstühle. Der Prostigmintest sowie die Leberfunktionsteste waren in einigen Fällen im Sinne einer Papillenstenose pathologisch verändert. Röntgenologisch ließen sich nur bei wenigen Patienten kleinleckige Verkalkungen im Bereich des Pankreas feststellen. Die Nahrungsmittelausnutzung im Stuhl war nur bei fortgeschrittenem Schaden gestört. Dies erklärt sich dadurch, daß nach Untersuchungen von K. Lang (22) die Enzymkapazität des gesunden Pankreas das 100 und mehrfache des Verdauungsbedarfs ausmacht.

Durch Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-Teste konnten Affektionen der Bauchspeicheldrüse ausgeschlossen oder verifiziert werden. Im Falle einer Schädigung des Organs ergaben die einzelnen Proben eine Einschränkung der hydrokinetischen oder der ekbolischen Funktion, in ausgeprägten Fällen waren beide vermindert.



—●— NORMAL

×---× PATHOLOGISCH

Abb. X Vergleich der Sekretionskurven bei Pankreas-
gesunden und -kranken nach S-, S/C-, C-Reiz.

Bei 19 Sekretin-, 22 Sekretin-Cecekin- und 6 Cecekin-
testen wurde die Stickstoffbestimmung parallel zur
Enzymbestimmung durchgeführt.

Nach Sekretinreiz ist nur eine schwache Stickstoffausschüttung zu beobachten, die den Basalwert um nur 30 % übersteigt. Bei Mischreiz wird nur in der ersten Probe ein deutlicher Gipfel erreicht, der aber nur die Hälfte des Normalwertes ausmacht. Ähnlich verhält sich der Cecekin test; siehe Abbildung X und Tabelle 11.

	Sekretin		Sekretin-Cecekin		Cecekin	
	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc
I	18,1	43,3	49,5	37,6	43,9	22,8
II	13,3	64,7	21,9	52,9	18,6	44,1
III	12,8	66,4	11,9	71,0	8,4	30,9
IV	7,1	74,6	7,9	76,1	5,8	81,0
40'	30,8	42,5	71,1	34,1	62,3	19,7
60'	44,0	39,3	82,5	30,5	70,7	17,8
80'	52,4	35,5	91,7	28,8	77,0	17,6

Tab. 11 Mittelwerte der Stickstoffgesamtausscheidung mit Angabe des Variationskoeffizienten nach S-, S/C- und C-Reiz bei pathologischen Testen.

Die 20-Minuten-Fractionen erreichen bei den 3 Testformen etwa 50 % des Normalwertes. Dieses Verhältnis ändert sich auch bei einer Testdauer von 80 Minuten nur unwesentlich wie aus Abbildung XI zu ersehen ist.

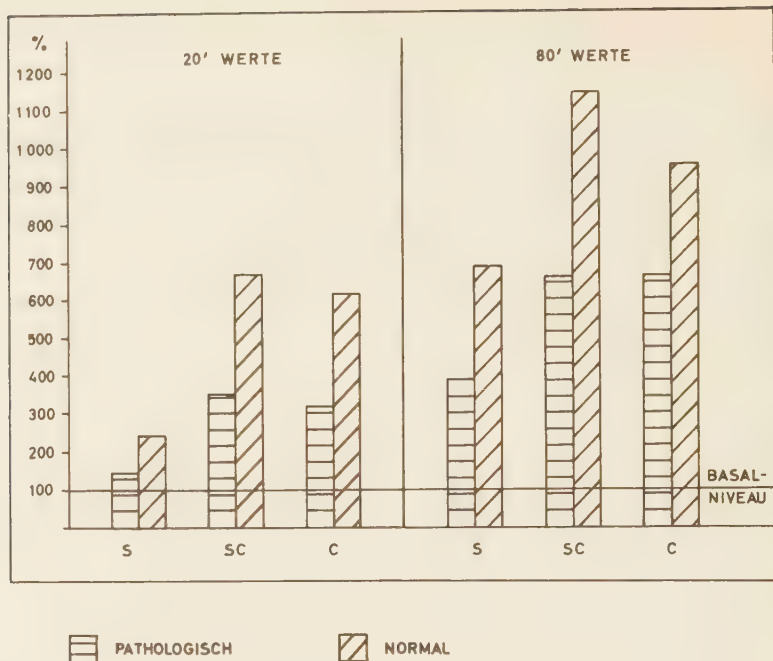


Abb. XI Vergleich der Stickstoff-Sekretion bei Pankreasgesunden und -kranken nach 20 und 80 Minuten Testdauer beim S-, S/C- und C-Test.

Zur Festigung einer diagnostischen Aussage wurde untersucht, ob eine signifikante Unterscheidung einer pathologischen und normalen Pankreassekretion möglich ist. Zu diesem Zweck wurde die Signifikanz (P) der Differenz der Mittelwerte der beiden Kurvenverläufe bei den jeweiligen Tests nach folgenden Formeln geprüft (wissenschaftliche Tabellen Geigy):

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{S_D} \quad \text{Freiheitsgrad } n = N + N' - 2$$

$$s^2_{x,x'} = \frac{S(x^2) - \bar{x} S(x) + S(x'^2) - \bar{x}' S(x')}{N + N' - 2}$$

$$SD = \sqrt{\frac{S^2_{x,x'}}{N'} + \frac{S^2_{x,x'}}{N}}$$

Zeichenerklärung:

t = Abweichung

S_D = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

$\bar{x}$ = Mittelwert des ersten Kollektives

$\bar{x}'$ = Mittelwert des zweiten Kollektives

N = Anzahl der Fälle

$s^2_{x,x'}$ = gemeinsame Streuung der beiden Kollektive

$S(x^2)$ = Summe der Quadrate der Einzelwerte

$S(x)$ = Summe der Einzelwerte

	I	II	III	IV
S	$P < 0,001$	$P < 0,02$	nicht sign.	nicht sign.
SC	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,01$	nicht sign.
C	$P < 0,001$	nicht sign.	nicht sign.	nicht sign.
		40'	60'	80'
S	s.o.	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,02$
SC	s.o.	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,01$
C	s.o.	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,01$

Tab. 12 Signifikanz (P) zwischen den normalen und pathologischen Kollektiven bei S-, S/C- und C-Testen. (Einzelfraktionen und Werte in 40, 60 und 80 Minuten)

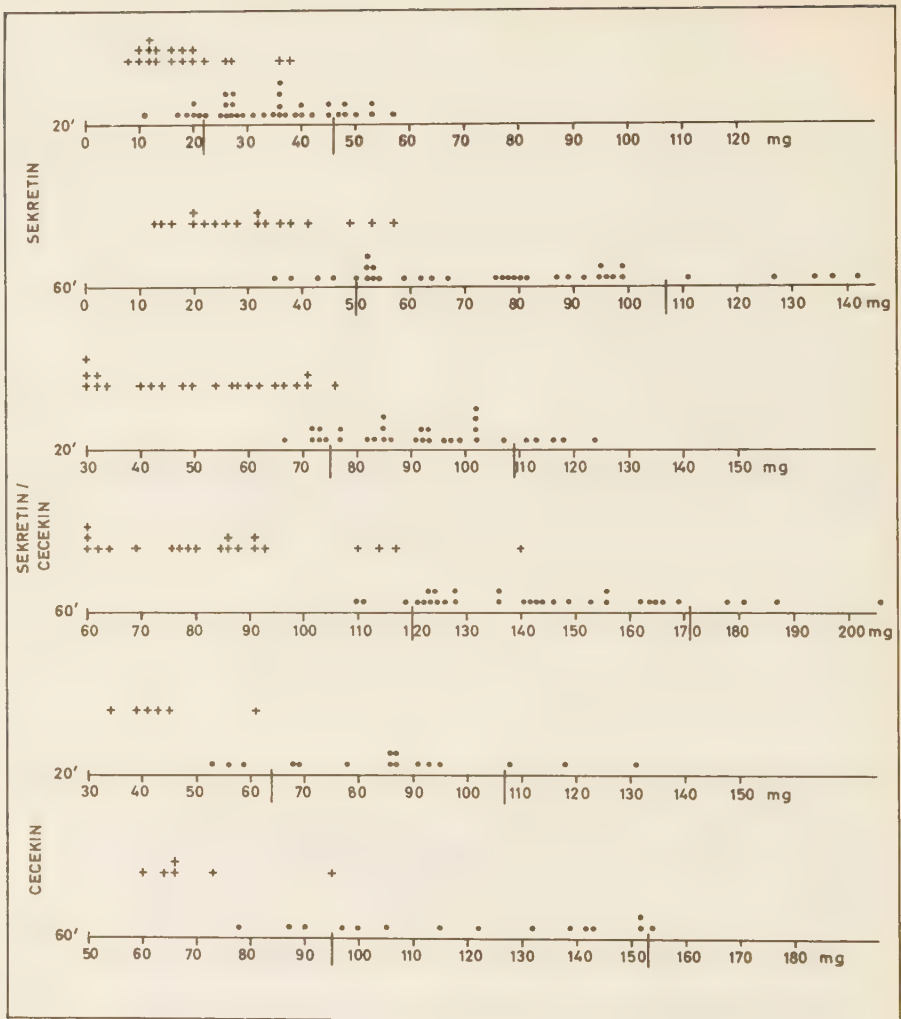
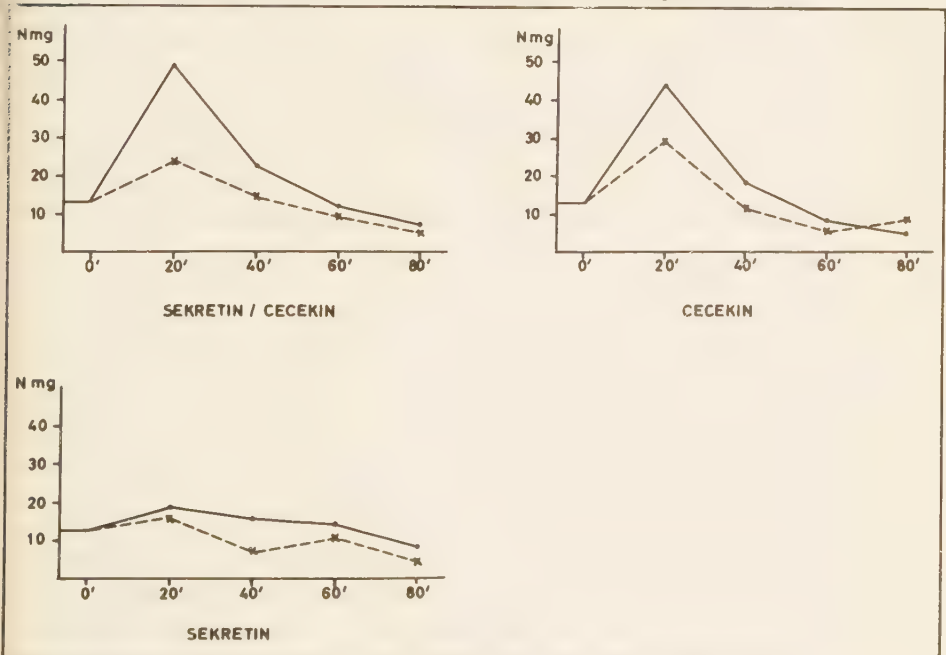


Abb. XII Pathologische und normale Testausfälle
beim Sekretin-, Sekretin-Cecekin und
Cecekin-Test.

Aus Abbildung XII geht hervor, daß die Mittelwerte der pathologischen Fälle deutlich unter denen der Normalen liegen.

Die oben untersuchten Teste stellen ein Kollektiv aller pathologischen Fälle dar. Teils waren Saft und Bikarbonat, teils ein oder mehrere Enzyme in unterschiedlichem Ausmaß vermindert ausgeschieden worden. Greifen wir aus diesem Gesamtkollektiv diejenigen Fälle heraus, die sowohl eine Saft- und Bikarbonateinschränkung als auch eine deutliche Enzymverminderung aufweisen, so finden sich bei dieser Auswahl extrem niedrige Stickstoffwerte. Die Mittelwerte sind in Abbildung XIII dargestellt.



— PATHOL. (ALLE FÄLLE)

x---x PATHOL. (S, B, E)

Abb. XIII Vergleich zwischen dem pathologischen Gesamtkollektiv und den stark pathologischen Fällen (S, B, E).

3. Funktionsteste bei Patienten mit gestörtem Gallefluß

Bei der Durchführung der Teste fiel auf, daß bei einem Teil der Patienten der Duodenalinhalt während des ganzen Testverlaufs fast farblos blieb, ohne daß ein Gallenwegverschluß vorlag. Bei anderen Patienten waren die einzelnen Fraktionen durch wechselnden Gallefluß unterschiedlich gelb gefärbt. Dieser Befund war bei den Sekretin-Cecekin- und Cecekin-testen in den ersten zwanzig Minuten besonders auffällig, da diese Proben im allgemeinen durch Bilirubinbeimengung eine dunkelbraune Farbe zeigten.

Die Proben, deren Duodenalsaft im Gipfelwert und in den weiteren Fraktionen nur wenig Bilirubin enthielt, wiesen geringere Enzymwerte nach Hormonreiz auf, als solche mit stark gefärbtem Saft. Klinisch bestand dabei kein Verdacht auf eine schwerwiegende Pankreasaffektion. Diese Beobachtung gab den Anlaß zu genaueren Untersuchungen über den Einfluß der Galle auf die Sekretion des Pankreas (13, 36, 41). Es ließ sich dabei eine signifikante Abhängigkeit des Galleflusses zu der Enzymausschüttung der Bauchspeicheldrüse feststellen, wie im Kapitel "Sekretintest" in Abbildung IV schon gezeigt wurde.

Aus der Gesamtzahl der Pankreasgesunden, bei deren Teste Stickstoffbestimmungen vorgenommen wurden, werden diejenigen Fälle herausgegriffen, die eine relativ geringe Bilirubinkonzentration zeigten, also Konzentrationen, die an der unteren Grenze der Normalwerte und tiefer liegen. Mittelwerte der Bilirubinkonzentrationen der Normalen und Gallenblasengestörten werden

in Tabelle 13 angegeben.

	S	20'	40'	60'	80'	SC	20'	40'	60'	80'	C	20'	40'	60'
Bilir. mg %		2,3	1,2	1,3	1,4		30,0	12,9	10,0	5,9		54,0	35,6	16,4
Bilir. mg %		1,2	0,8	0,3	0,9		12,3	6,8	5,0	3,9		29,4	20,1	14,4

Tab. 13 Mittelwerte der Bilirubinkonzentrationen bei Sekretin-(S), Sekretin-Cecekin- (SC) und Cecekindesten (C). Normalwerte obere Reihe. Werte Gallenblasengestörter untere Reihe.

Bei 11 Sekretin-, bei ebenso vielen Sekretin-Cecekin- und 13 Cecekindesten bestätigt sich diese Abhängigkeit vom Gallegehalt der Proben auch in den Stickstoffwerten.

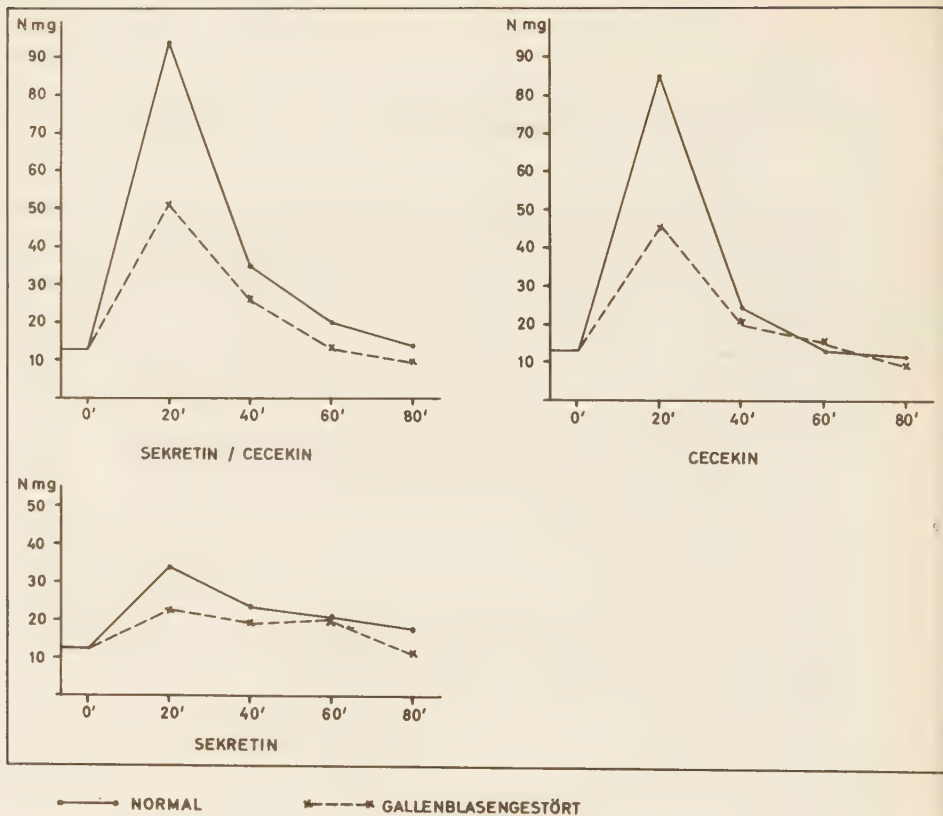


Abb. XIV Vergleich des Normalkollektivs mit
Testen von Patienten mit gestörtem
Gallefluß nach S-, S/C- und C-Reiz.

	Sekretin $\bar{x}$	Sekretin- Cecekin $\bar{x}$	Cecekin $\bar{x}$		Sekretin $\bar{x}$	Sekretin- Cecekin $\bar{x}$	Cecekin $\bar{x}$
I	22,8	51,5	47,1	20'	22,8	51,5	47,1
II	17,3	26,8	20,2	40'	40,2	78,9	67,4
III	20,0	14,5	15,4	60'	60,2	93,6	82,8
IV	12,0	11,2	12,2	80'	71,0	100,1	94,7

Tab. 13 Mittelwerte der Stickstoffgesamtausscheidung bei Patienten mit gestörtem Gallefluß nach S-, S/C- und C-Reiz.

Die Werte liegen zum Teil erheblich unter denen des Normalkollektivs; siehe Abbildung XIV und Tabelle 13. Der vor allem in den ersten zwanzig Minuten auffallend niedrigere Gipfel unterscheidet sich in allen 3 Testformen signifikant von den Normalwerten. Vergleiche Tabelle 14.

	20'	40'	60'	80'
S	$P < 0,01$	nicht sign.	nicht sign.	nicht sign.
SC	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,01$	nicht sign.
C	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P < 0,01$

Tab. 14 Signifikanz (P) zwischen Normalen und Gallenblasengestörtem nach S-, S/C- und C-Reiz (Einzelfractionen und Werte in 20, 40, 60 und 80 Minuten).

Teste von Patienten mit manifester Pankreaserkrankung unterscheiden sich von diesen nicht signifikant.

4. Teste bei Patienten nach Entfernung der Gallenblase

Da cholezystektomierte Patienten häufig Beschwerden angeben, die eine Pankreasaffektion nicht ausschließen, wurden auf Grund der engen anatomischen und funktionellen Beziehungen der Gallenwege und des abführenden Pankreassystems Funktionsteste durchgeführt.

An 19 Cholezystektomierten wurden 24 Sekretinteste, an ebensovielen Patienten 22 Mischreizteste durchgeführt, während 10 Personen mittels Cecekintesten untersucht wurden. Keiner dieser Patienten litt an einer nachweisbaren Erkrankung der Bauchspeicheldrüse.

Während der Durchführung der Teste fiel eine relativ gleichmäßige Gallebeimengung in den Duodenalsäften auf, wie es bei Patienten mit funktionsfähiger Gallenblase nicht der Fall war. Die Proben der Nüchternwerte Cholezystektomierter ergaben im Durchschnitt höhere Werte als solche von Testpersonen mit Gallenblase.

Anzahl	30
Stickstoff-Konz.	97,1 mg %
Stickstoff-Gesamt	20,8 mg %

Tab. 15 Basalwerte bei Cholezystektomierten.

Zur Auswertung wurden alle Teste herangezogen, ohne Rücksicht auf vereinzelt stark erhöhte bzw. erniedrigte Werte.

Auf Grund des gleichmäßigen, wenig stimulationsabhängigen Galleflusses bieten die einzelnen Testarten ein unterschiedliches Bild. So finden wir beim Sek-

retintest einen nur unwesentlichen Unterschied im Kurvenverlauf des Gesamtstickstoffs. Sekretin stimuliert die Gallenblase nicht, ihr Fehlen wirkt sich also abgesehen von Spontanreflexen bei Normalen nur geringfügig aus. Der Mischreiz und der Cecekintest sind bei Normalpersonen durch starken Gallefluß gekennzeichnet, der auf die Entleerung eines Speichers hinweist. Diese Wirkung muß bei Cholezystektomierten wegfallen. Es sind also niedrigere Werte zu erwarten. Siehe Abbildung XV.

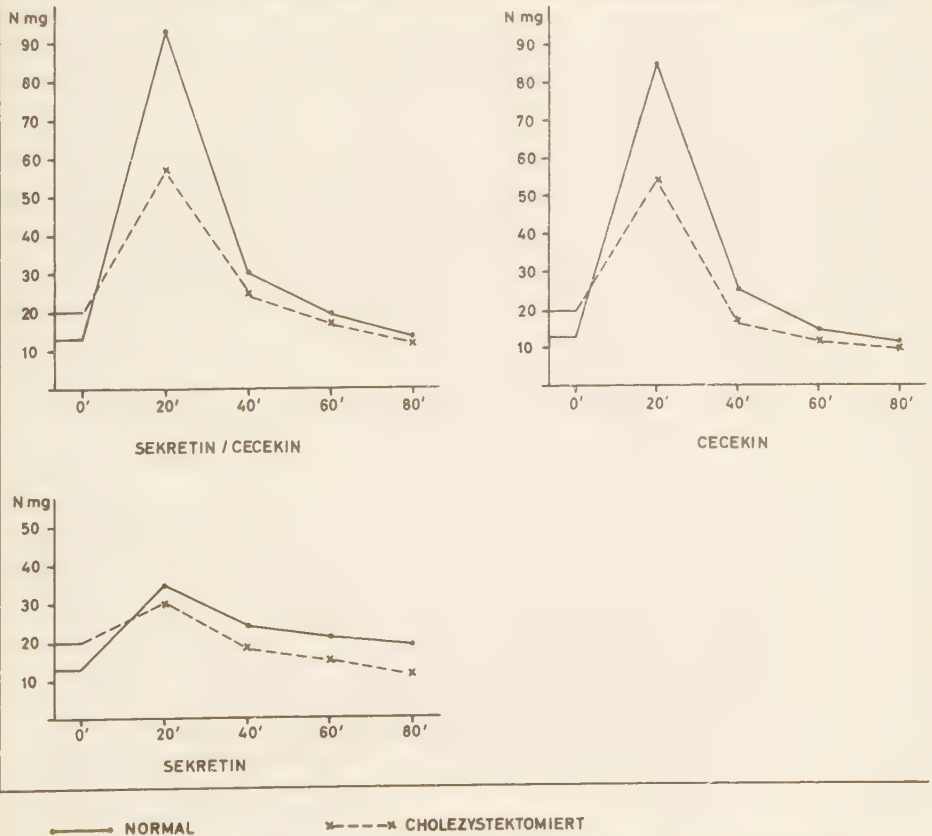


Abb. XV Vergleich zwischen Normalen und Cholezystektomierten nach S-, S/C- und C-Reiz.

Die Gipfelwerte erreichen bei Mischreiz und Cecekin-testen rund 60 % der Normalwerte. Diese werden auch im weiteren Verlauf unterschritten. Ein signifikanter Unterschied läßt sich nur zu den Gipfelwerten der Normalteste feststellen. Die Tests bei pathologischen und gallenblasengestörten Personen unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Zahlenwerte zu Abbildung XV sind aus Tabelle 16 zu sehen.

	Sekretin $\bar{x}$	Sekretin-Cecekin $\bar{x}$	Cecekin $\bar{x}$		Sekretin $\bar{x}$	Sekretin-Cecekin $\bar{x}$	Cecekin $\bar{x}$
I	31,5	58,4	53,1	20'	31,5	58,4	53,1
II	17,4	25,3	16,6	40'	48,8	83,1	69,6
III	15,9	18,4	11,8	60'	65,4	104,3	83,8
IV	12,8	14,4	11,3	80'	78,5	114,5	92,3

Tab. 16 Mittelwerte der Stickstoffgesamtausscheidung bei Patienten nach Entfernung der Gallenblase nach S-, S/C- und C-Reiz.

In Abbildung XVI sind die Werte der ersten Zwanzig-Minuten-Fractionen der Normalen, Cholezystektomierten, Gallenblasengestörten und Pankreaskranken dargestellt. Auffallend sind die Gipfelwerte der Normalteste bei Misch- und Cecekinreiz. Die Werte der Cholezystektomierten, Gallenblasengestörten und des Gesamtkollektivs der pathologischen Fälle liegen nahe beieinander. Die schwerwiegenden pathologi-

schen Fälle (Pathologisch E) übersteigen nur knapp das Basalniveau.

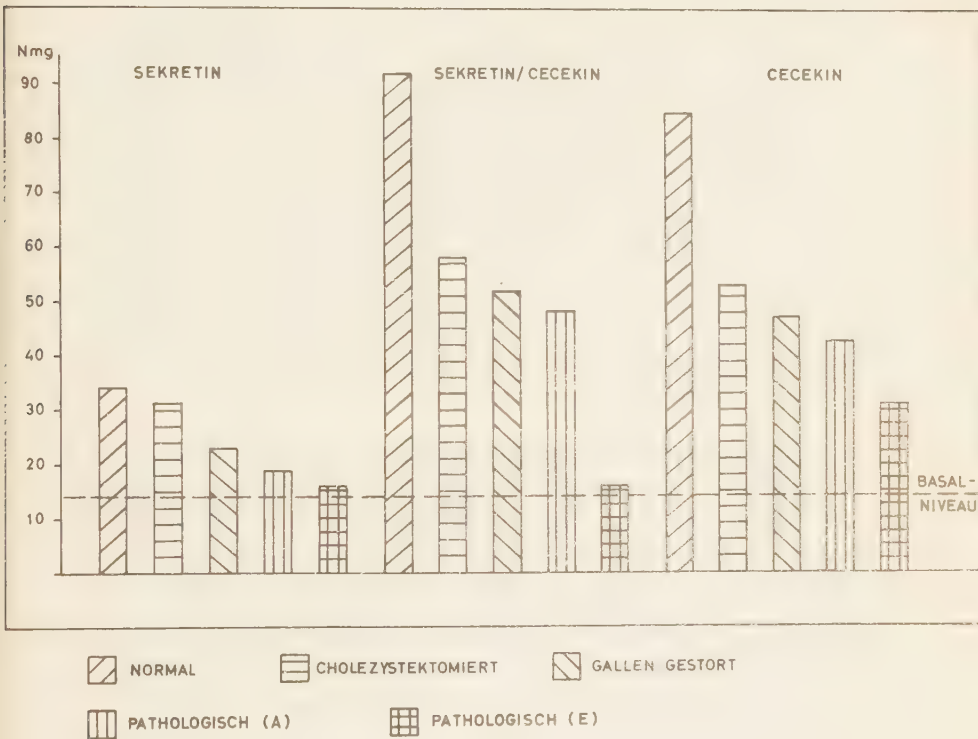


Abb. XVI Vergleich der ersten 20-Minuten-Werte bei Normalen, Cholezystektomierten, Gallenblasengestörten und Pathologischen (A = Gesamtkollektiv; E = Saft-, Bikarbonat- und Enzymeinschränkung) bei S-, S/C- und C-Reiz.

Vergleich der Stickstoffwerte mit den Enzymen
in den verschiedenen Reizformen

Auf der weiteren Suche nach einer Beziehung zwischen den Stickstoffwerten und denen der einzelnen Enzyme stellten wir eine Reihe von Testen aller 3 Stimulationsformen zusammen und verglichen die Mittelwerte. Die Mittelwerte der Enzyme bei Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-Testen wurden jeweils durch diejenigen des entsprechenden Stickstoffwertes dividiert. Dabei fiel auf, daß der Quotient aus Amylase- und entsprechendem Stickstoffmittelwert bei den 3 Testarten nahezu konstant blieb. Stickstoff und Amylase verändern sich also gleichsinnig.

Der Quotient aus Trypsin (BANA)* und den Proteasen ist im Vergleich zu den Sekretinwerten im Mischreiz höher. Beim Vergleich von Trypsin (BAPA)* mit den analogen Stickstoffwerten stellt man ein Ansteigen der Verhältnisswerte von Sekretin- über Sekretin-Cecekin- zum Cecekin-Test fest. Im Cecekin-Test entspricht also einer Stickstoffeinheit eine größere Menge Enzym als beim Mischreiz und auffälliger noch beim Sekretinreiz. Der Quotient wird des leichteren Überblicks wegen beim Sekretin-Test gleich eins gesetzt; siehe Tabelle 17.

	Sekretin	Sekretin- Cecekin	Cecekin
Amylase	1	:	1 : 0,95
Trypsin (BANA)*	1	:	1,5 : 1,2
Trypsin (BAPA)*	1	:	2,2 : 2,9
Proteasen	1	:	1,4 : 1,2

Tab. 17 Verhältnis des Mittelwertes des Stickstoffs zu denen der Enzyme in den S-, S/C- und C-Testen.

* siehe Methodik

Die Amylase zeigt eine gewisse Konstanz. Der relative Anstieg der proteolytischen Enzyme beim Cecekin- und Mischreiz im Verhältnis zum Stickstoff ist wohl einerseits darauf zurückzuführen, daß die Enzyme auf Sekretinreiz nur gering ansprechen, wobei sich der Anteil des Nicht-Protein-Stickstoffs stärker bemerkbar macht, andererseits dürfte auch eine gewisse Aktivierung bei den Sekretin-Cecekintesten eine Rolle spielen. Dem höheren Trypsinquotienten im Cecekintest bei der Bestimmung mit BAPA dürfte eine genauere Erfassung der Gipfelwerte zu Grunde liegen.

Vergleich der Stickstoffausscheidung mit den einzelnen Enzymwerten

Um zu klären, ob und inwieweit die Stickstoffwerte mit denjenigen eines einzelnen Enzyms korrelieren, wurden die Werte des Stickstoffs auf die Abszisse, diejenigen des Enzyms auf die Koordinate aufgetragen. Graphisch weisen vor allem die Zwanzig-Minuten-Werte der Teste auf eine gewisse Übereinstimmung hin, die besonders beim Vergleich mit Trypsin (BAPA*) und Amylase in allen drei Testarten sichtbar wurde.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten wurde nach folgender Formel angefertigt (Wissenschaftliche Tabellen, Geigy):

* siehe Methodik

$$r = \frac{[n (Sxy)] - [Sx (Sy)]}{\sqrt{[(n \cdot x^2) - (Sx)^2] [(n \cdot y^2) - (Sy)^2]}}$$

Zeichenerklärung:

- Sx = Summe der gemessenen Werte (x - Achse)
 Sy = Summe der zu vergleichenden Werte (y - Achse)
 n = Zahl der Fälle
 Sxy = Summe der Produkte aus x * y
 x² bzw. y² = Summe der Quadrate aus x bzw. y
 (Sx)² bzw. (Sy)² = Quadrat der Summe aus x bzw. y

Die Berechnung der Korrelation von Enzymen (Amylase und Trypsin) und Stickstoff wurde an Normalwerten der Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-Teste durchgeführt und brachte folgende Ergebnisse:

Korrelationskoeffizient bei:

- a) Sekretintesten : r = 0,58 (mittelstarke Korrel.)
 b) Sekretin-Cecekin-Testen: r = 0,82 (starke Korrel.)
 c) Cecekin-Testen : r = 0,78 (starke Korrel.)

(Die Korrelationskoeffizienten (r) beziehen sich jeweils auf die ersten 20-Minuten-Fractionen)

Funktionsteste mit Zugabe von Galle

Die Bedeutung der Galle für die exkretorische Funktion des Pankreas soll an 2 Testen noch einmal demonstriert werden. An den Patienten A und R wurde ein 80 Minuten dauernder Cecekin-Test durchgeführt. Danach wurde wiederum Cecekin i.v. injiziert und dazu 4 Gramm Rinder-

galle (aufgelöste Trockengalle) durch die Sonde verabreicht und der Test in üblicher Weise weiter geführt. Selbst nach vorausgegangenem Cecekin-test konnte das Pankreas durch den Zusatz von Galle so stimuliert werden, daß dieser zweite Test noch höhere Ergebnisse brachte als der erste. Abbildung XVII und Tabelle 18.

	Cecekin				Cecekin + Galle			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Pat. A	55,0	15,2	23,0	5,0	76,9	24,3	17,2	5,8
Pat. R	67,5	12,4	7,2	4,4	74,7	8,6	5,1	5,6

Tab. 18 Stickstoffwerte der einzelnen Fraktionen

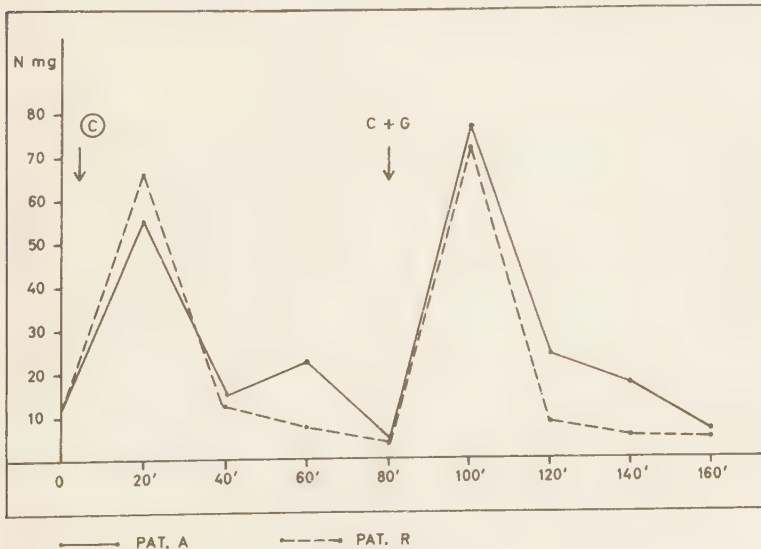


Abb. XVII: Teste nach Cecekin-(C) und Cecekin- + Gallereiz (C + G)

Funktionstest am Hundepankreas

Zur Erhärtung der Stickstoffmethode wurden an sechs narkotisierten Hunden zehn Funktionsteste in unterschiedlicher Anordnung durchgeführt. Als Stimulantien wurden sowohl Sekretin und Pankreozymin intravenös als auch Rindergalle und Eigengalle intraduodenal verabreicht.

Die Eigengalle wurde in bestimmten Zeiträumen aus dem Ductus choledochus abgefangen, um im Duodenum reines Pankreassekret zu erhalten. Auf diese Weise konnte reiner Pankreassaft ohne störende Gallebeimengung zur Stickstoffbestimmung gewonnen werden. Die Stickstoffergebnisse liefen den Enzymwerten parallel. Eine Stickstofferhöhung konnte nicht durch Gallebeimischung bedingt sein. In Tabelle 19 sollen als Beispiel die Testwerte eines 35 kg schweren Hundes wiedergegeben werden.

Zeit min.	Reiz	Saft ml	Stickstoff		Amylase		Trypsin	
			konz.	ges.	konz.	ges.	konz.	ges.
20'	Nü	0,9	816	7,3	26,6	24	24000	21,6
20'	S*	2,9	248	7,2	19,4	56	8700	25,2
20'		5,5	208	11,4	20,6	113	8400	46,2
20'		5,6	168	9,4	19,4	109	8000	44,8
5'	1 E P/kg**	7,6	496	37,7	39,8	303	27200	206,7
15'		6,0	120	7,2	18,2	109	5300	31,8
20'		6,5	116	7,5	16,0	104	5700	37,1
20'	1 E P/kg**	13,8	328	45,3	27,2	375	18300	252,5
20'		7,3	80	5,8	13,9	102	4900	35,8

Tab. 19 Konzentrationen und Gesamtwerte für Stickstoff, Amylase und Trypsin eines Hundepankreastests bei abgeleiteter Galle.

* = Sekretin; ** = Pankreozymin

Diskussion

I. Die Stickstoffbestimmung und ihre diagnostische Bedeutung

Die Eiweissnatur der Enzyme ist schon lange bekannt. Schon mehrfach wurden Stickstoffbestimmungen an enzymsezernierenden Drüsen durchgeführt. Die Annahme, daß diese Methode zur Pankreasdiagnostik nicht möglich sei (6), dürfte auf die technischen Schwierigkeiten der Saftgewinnung und auf die Gallebeimischung im Sekret zurückgehen. Da die Galle spontan und nach Stimulation in unterschiedlichem Maße fließen kann, muß ihr Anteil mittels eines Indicators - hier Bilirubin - bestimmt werden. Die ermittelte Bilirubinkonzentration ermöglicht an einer Eichkurve das Ablesen der entsprechenden Stickstoffkonzentration des Galleanteils. Nach dessen Subtraktion erhalten wir ein dem reinen Pankreassekret möglichst nahes Ergebnis.

Stärkere Verschiebungen der Gallezusammensetzung stellen eine Fehlerquelle dar. Außerdem wird die Auswertung der Funktionsteste von Patienten mit subacidem und anacidem Magensaft erschwert, da der Zufluß von Magensekret ins Duodenum nicht durch pH-Kontrolle festgestellt werden kann.

Auf verschiedene Reizformen reagiert das Pankreas in charakteristischer Weise. Nach Sekretin setzt ein starker Sekretfluß mit hoher Bikarbonatabgabe ein. Cecekin stimuliert vorwiegend die Enzymsekretion, der Saftfluß kommt früh zum Erliegen.

Aus diesem Grunde erscheint für diagnostische Zwecke der Mischreiz die geeignetste Testform zu sein. Es findet eine starke Enzymausschüttung statt und die Saftsekretion stellt einen genügenden Verdünnungsfaktor für den Galleanteil dar. Schlüsselt man die Teste, die vom Normalbereich abweichen, unter Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte auf, so kann man charakteristische Testgruppen abgrenzen, die bestimmten Krankheitsbildern zuzuordnen sind. Stark eingeschränkte Funktion findet sich bei ausgeprägten Krankheiten wie Pankreasfibrose und manifester chronischer Pankreatitis. Bei beginnender Krankheit oder bei spastischen oder stenotischen Störungen des Abführsystems liegen die Teste über oder unter dem Normalbereich.

II. Bedeutung des Galleflusses

Die Beobachtung, daß bei steigendem Gallegehalt die Aktivität der Enzyme in den Duodenalsäften erheblich höher war als in gallefreien oder gallearmen, veranlaßte eine ähnliche Untersuchung bei den mittels Stickstoffbestimmung ausgewählten Testen. Funktions-
teste bei Patienten, bei denen klinisch keine Pankreasaffektion nachzuweisen war, deren Gallefluß aber an der unteren Grenze der Norm und niedriger lagen, wurden als besondere Gruppe betrachtet. Dabei stellte sich heraus, daß diese Gruppe sich in den Gipfelwerten signifikant vom Gesamtkollektiv der Normalen unterscheiden. Würde die Enzymverminderung nur auf einer mangelhaften Aktivierung auf Grund zu geringer Gallenmengen beruhen, so dürften sich die Stickstoff-

werte beider Gruppen nicht signifikant unterscheiden. Die Galle stellt also für das Pankreas einen echten ekbolischen Reiz über das Duodenum dar.

Da gewisse Fehlerquellen bei der Stickstoffbestimmung möglich sind, kann diese Methode die Enzymauswertung nicht voll ersetzen. Die Einfachheit der Bestimmung und der viel geringere Kostenaufwand können jedoch diese Form des Pankreasfunktionstests zu einer allgemein anwendbaren Suchmethode werden lassen. Unklare Testfälle sollten zur weiteren Aufklärung der Enzymbestimmung zugeführt werden.

III. Methoden

Die oben beschriebene Methode zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl nimmt viel Zeit in Anspruch, da die Proben einzeln verascht und destilliert werden müssen. Eine wesentliche Vereinfachung bringt die Ultramikro-Methode zur Bestimmung des Stickstoffs im biologischen Material, die von L. Strauch (42) beschrieben wird. Die Verwendung des Aufschlußgerätes erlaubt eine Veraschung von vielen Proben gleichzeitig und in sehr viel kürzerer Zeit. Die Bestimmung des Stickstoffs erfolgt nach Nesslerisierung durch optische Messung. Diese Art der Bestimmung bietet neben rascherem Vorkommen den Vorteil einer größeren Genauigkeit.

Eine weitere exakte Untersuchung über die Beschaffenheit des menschlichen Pankreassekretes wird durch die Gel-Filtration möglich, wie sie B. Gelotte (14) mit homogenisiertem Schweinepankreas durchführte. Neben der Trennung wird hier zugleich eine Aktivitätsbestim-

mung der Enzyme vorgenommen.

Neurath (20) und Marchis-Mouren (26) trennten die Enzyme von Rinder- und Schweinepankreasassat chromatographisch. Während die Papierelektrophorese keine brauchbaren Ergebnisse liefert, bietet sich in der Disc-Elektrophorese eine empfindliche Methode zum Aufschluß von Proteinen an (29).

Zusammenfassung

1. Es wurden die Normalwerte der Stickstoffgesamtausscheidung mit denen der Enzyme, Amylase, Trypsin und Proteasen beim Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-Test verglichen und der parallele Verlauf graphisch dargestellt.
2. Mit Hilfe einer Bilirubin-Stickstoffkurve wurden die Normalwerte der Stickstoffgesamtausscheidung nach Sekretin-, Sekretin-Cecekin- und Cecekin-Reiz ermittelt, statistisch abgesichert, Sekretionskurven aufgestellt und miteinander in Vergleich gebracht. Dabei stellte sich der Mischreiz als die geeignetste Form der Funktionsprüfung heraus. Die Testdauer kann auf 60 Minuten beschränkt werden.
3. Den Normalfällen wurde die Teste von Patienten mit manifester Pankreaserkrankung gegenüber gestellt. Es fand sich eine durchgehende Funktionseinschränkung des Pankreas mit signifikant erniedrigten Werten.
4. In gleicher Weise wurden pankreasgesunde Patienten untersucht, die einen gestörten Gallefluß aufwiesen. Auch diese Teste unterschieden sich deutlich von denen mit normalen Gallegehalt.
5. Die Teste von cholezystektomierten Patienten zeigten bei erhöhter Nüchternsekretion eine große Streuung. Die Mittelwerte lagen auch hier unter den Normalwerten, die Sekretinteste ausgenommen.

6. Das Verhältnis der Quotienten aus Enzymen und Stickstoff in den einzelnen Testformen wurde geprüft. Der Amylase-Stickstoff-Quotient ist in allen Testformen nahezu konstant, während derjenige aus Trypsin (BAPA) und Stickstoff von Sekretin- über Sekretin-Cecekin- zum Cecekin-test zunimmt. Dies ist auf eine bessere Erfassung der Gipfelwerte bei der Trypsin-Bestimmung mit dem Substrat BAPA (siehe Methodik) und vielleicht auf eine stärkere Aktivierung des Enzyms bei den letzteren Testformen zurückzuführen.

Der Vergleich eines einzelnen Enzyms mit den Stickstoffwerten zeigt eine signifikante Korrelation.

7. An Hunden durchgeführte Pankreasfunktionsprüfungen erbrachten zu den Enzymen parallel verlaufende Stickstoffwerte. Der störende Gallefaktor konnte hier ausgeschlossen werden.

Anhang

Frakt.	Sekretin				Sekretin/ Cecekin				Cecekin			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
$\bar{x}$	65,4	53,3	75,8	90,0	85,3	56,7	64,3	79,1	128,2	98,2	108,6	108,1
s	19,8	27,4	21,0	19,0	18,7	17,6	21,8	22,8	25,4	18,4	28,1	34,5
Vc %	30,3	51,4	27,8	21,7	21,9	31,0	33,9	28,8	19,8	18,7	25,9	31,9

Tab. A Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Stickstoffkonzentrationen (mg %) bei Normaltesten nach Sekretin- (37 Fälle), Sekretin-Cecekin- (32 Fälle) und Cecekin-Testen (16 Fälle).

Frakt.	Sekretin				Sekretin/ Cecekin				Cecekin			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
$\bar{x}$	62,6	53,7	67,4	71,2	74,7	60,5	59,2	73,8	105,8	71,3	75,1	78,5
s	23,6	15,3	20,4	17,4	23,7	13,3	13,8	22,7				
Vc %	37,1	28,5	30,3	24,4	31,7	21,9	23,3	30,8				

Tab. B Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Stickstoffkonzentrationen (mg %) bei Pathologischen nach Sekretin- (19 Fälle), Sekretin-Cecekin- (22 Fälle) und Cecekin-Testen (6 Fälle).

Frakt.	Sekretin				Sekretin/ Cecekin				Cecekin			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
$\bar{x}$	62,0	51,0	71,9	85,8	78,4	62,9	73,9	85,9	118,5	95,1	93,5	98,4
s	13,3	30,2	33,6	32,7	21,8	24,2	26,7	34,1	30,5	23,6	21,1	12,4
Vc %	21,4	59,2	46,7	38,1	27,8	38,5	36,1	39,7	25,7	24,8	22,6	12,6

Tab. C Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Stickstoffkonzentrationen (mg %) bei Cholezystektomierten nach Sekretin- (22 Fälle), Sekretin-Cecekin- (22 Fälle) und Cecekin-Testen (10 Fälle).

Frakt.	Sekretin				Sekretin/ Cecekin				Cecekin			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
$\bar{x}$	63,3	55,1	80,8	87,0	71,7	60,9	71,2	82,5	63,3	55,1	80,8	87,0
s	16,0	27,1	21,2	17,3	22,8	26,1	18,0	18,4	16,0	27,1	21,2	17,3
Vc %	25,3	49,2	26,2	19,9	31,8	42,8	25,3	22,3	25,3	49,2	26,2	19,9

Tab. D Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Stickstoffkonzentrationen (mg %) bei Gallenblasengestörten nach Sekretin- (12 Fälle), Sekretin-Cecekin- (11 Fälle) und Cecekin-Testen (12 Fälle).

Literaturverzeichnis

- 1 Bartelheimer, H.: Dtsch.med.Wschr. 78, 993 (1953)
- 2 Bartelheimer, H., Maring, u. H.J.Stimmig: Klin.
Wschr. 33, 160 (1955)
- 3 Bratton, A.C., E.K.Marshall jr.: J.Biol.Chem. 128
537 (1939)
- 4 Chiray, M., J.Mercier et A.R.Salmon: Bull.Soc.med.
Hôp. (Paris) 50, 1417 (1926)
- 5 Desnuelle, P. and M.Rovery and C.B.Anfinson et al:
Advances in protein chemistry,
Vol.XVI, p.139, New York (1961)
- 6 Doerr, W.: Verh.Dtsch.Ges.Innere Med. 70, München
S.718 (1964)
- 7 Dreiling, D.A.: J.Mt.Sinai Hosp. 21, 363 (1955)
- 8 Ellinger, A. u. M.Cohn: Hoppe-Seyler's physiol.
Chemie 45, 28 (1905)
- 9 Flaschenträger - Lehnartz: Physiolog.Chemie, Heidel-
berg Bd.II (1954) S.14
- 10 Forell, M.M.: Dtsch.med.Wschr. 87, 1056 (1962)
- 11 Forell, M.M.: Münch.med.Wschr. 102, 2490 (1960)
- 12 Forell, M.M., H.Stahlheber: Klin.Wschr. 42, 675 (1964)
- 13 Forell, M.M., H.Stahlheber u.F.Scholz: Dtsch.med.
Wschr. 90, 1128 (1965)
- 14 Gelotte, B.: Acta chem.scand. 18, 1283 (1964)
- 15 Glaessner, K.: Hoppe-Seyler's physiol.Chem. 40, 465
(1903-1904)
- 16 Hallmann, L.: Klin.Chemie und Mikroskopie, Leipzig (1950)
- 17 Hoppe - Seyler - Thierfelder: Handb.d.physiologisch
und pathologisch-chemischen Analysen
Bd.III S.227 und Bd.IV Teil 1,
Heidelberg (1955)

- 18 Jendrassik, L., R.A.Cleghorn: Biochem.Zschr.
289, 1 (1936)
- 19 Kamarov, S.A., G.O.Lagstroth and D.R.Mc.Rae: Canad.
J.Research 17, 113 (1939)
- 20 Keller, P.J., E.Cohen and H.Neurath: J.Biol.Chem.
233, 344 (1958)
- 21 Lagerlöf, H.: Pancreatic Function And Pancreatic
Disease. New York (1942)
- 22 Lang, K.: Biochemie der Ernährung. Darmstadt (1957)
- 23 Leuthardt: Lehrb.d.Physiol.Chem. S.195, 538
Heidelberg (1963)
- 24 Long, C.: Biochem.Handbook, London (1961)
- 25 Mangeot, et al.: Ann.Med. 54, 604 (1953)
- 26 Marchis - Mouren: Thesis, Univ.of Marseille, Marseille
(1959)
- 27 Milbauer, N.: J.Chem.Obzor 16, 97, 98 (1941)
- 28 Nachlass, M.M., A.M.Seligmann: J.Biol.Chem.181, 343 (1939)
- 29 Ornstein, L. u. B.J.Davis: Disc Elektrophoresis (print.
by Destill.Product Industries, East-
mann Kodak (1962)
- 30 Pickardt, C.R.: Inaugural-Dissertation, München (1965)
- 31 Polonovski u. Bourillon: Bull.Soc.Chim.Biol, Paris
34, 703 (1952)
- 32 Rapoport, S.M.: Med.Biochemie S.639 (1964) Berlin
- 33 Rick, W. in H.U.Bergmeyer, Methoden der enzymatischen
Analyse, Weinheim (1962)
- 34 Roman, W., S.Favilla: Enzymatologia XXVI, 17 (1963)
- 35 Saunders, W.: Handbook of Biol.Data, Philadelphia
(1956)
- 36 Scholz, F.: Inaugural-Dissertation, München (1967)
- 37 Schön, H., B.Rässler, H.Henning: Klin.Wschr. 39, 217
(1961)

- 38 Schön,H., B.Rässler, J.Altes: Clin.Chim.Acta
7, 57 (1962)
- 39 Scribner,B.H., J.C.Caillouette: J.Am.med.Ass.
155, 644 (1954)
- 40 Sobotka,H.: Physiol.Chimistry of the Bile, Baltimore
(1937)
- 41 Stahlheber,H.: Inaugural-Dissertation, München (1965)
- 42 Strauch,L.: Z.f.Klin.Chemie 5, 165 (1965)

Herrn Prof. Dr. M.M. F o r e l l möchte ich für die Überlassung des Themas und für die Anregungen während der Durchführung der Untersuchungen meinen besonderen Dank sagen.

Herrn Dr. H. Stahlheber danke ich für die stetige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Frau I.Stahlheber, Frl. H.Grohrock und Frau M.Kindlinger sei für ihre wesentliche Mithilfe bei der technischen Durchführung der Untersuchungen gedankt.

Lebenslauf

Am 27.Juli 1939 wurde ich, Herfried Vogt, als drittes von 5 Kindern des Norbert Vogt und seiner Ehefrau Amalie, geb.Springer, in Kirchberg a.d. Iller geboren.

Von 1945 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Kirchberg. Am 1.September 1951 trat ich in das humanistische Gymnasium in Ehingen/ Donau ein, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des 21-monatigen Wehrdienstes begann ich im Wintersemester 1961/ 62 das medizinische Studium an der Universität in München. Hier legte ich im Wintersemester 1963/ 64 die ärztliche Vorprüfung und am 29.Juni 1967 die ärztliche Prüfung ab.

